

ARTICULO DE ACTUALIZACIÓN

El lado oscuro del oxígeno

Dr. med. Hilde Spielvogeli¹

¹Investigador Docente, Instituto Boliviano de Biología de Altura, IBBA
Facultad de Medicina, UMSA

El oxígeno es un elemento gaseoso incoloro, inodoro e insípido que en volumen ocupa aproximadamente la quinta parte de la atmósfera. Es vital para plantas y animales y por tanto también para el ser humano.

El símbolo químico del oxígeno es O, su número atómico 8 y su peso atómico 15,9994. En el sistema periódico de los elementos se encuentra entre los no-metales en el grupo VI-A.

El oxígeno es presente en forma combinada en el agua (H₂O), en el dióxido de carbono (CO₂), óxido nítrico (NO), óxido nitroso (N₂O) y en una enorme variedad de otras sustancias. Además se debe mencionar que el oxígeno es imprescindible para hacer fuego y para mantenerlo ardiendo.

En condiciones ambientales normales a nivel del mar, la presión barométrica es de 760 mmHg. Puesto que el oxígeno ocupa 21 volúmenes % del aire ambiente, su presión parcial también es el 21% de la presión barométrica o sea 160 mmHg. Esta condición es denominada normoxia.

Con el incremento de la altura sobre el nivel del mar, la presión barométrica disminuye y consecuentemente también la presión parcial del oxígeno. En el centro de la ciudad de La Paz con una altura de 3600 msnm, la presión barométrica es en un promedio de 495 mmHg y la presión parcial de oxígeno alcanza solamente 104 mmHg. Esta condición de disminución de oxígeno, es denominada hipoxia. Debido a que se trata de una hipoxia por disminución de la presión barométrica, también se habla de hipoxia hipobárica.

En este artículo, sin embargo, no vamos a comentar la hipoxia sino, al contrario, el tema será la hiperoxia o sea el incremento del oxígeno, situación en la cual este gas puede ser tóxico. También serán mencionados los radicales libres del oxígeno, las especies reactivas del oxígeno, moléculas que son indicadores del estrés oxidativo.

Hace algunos años, la "Oxygen Society" (Sociedad de Oxígeno), cambió su nombre en "Society for Free Radical Biology & Medicine" (Sociedad de Biología y Medicina de Radicales Libres) en respuesta a un reconocimiento creciente del lado oscuro del oxígeno como un importante tópico para las ciencias de la vida. De acuerdo a la paradoja del oxígeno, el oxígeno es tanto necesario para la vida aeróbica y tóxico para todas las formas de vida.

LA TOXICIDAD DEL OXÍGENO

El oxígeno tiene efectos tóxicos cuando está incrementado por aumento de la presión (por ejemplo en el buceo) o de la concentración (por ejemplo en la oxígeno terapia), o sea cuando existe una situación de hiperoxia.

La toxicidad del oxígeno depende de su presión inspirada (PIO₂), cuyo límite crítico se encuentra aproximadamente a 300 mmHg, así como también de la duración de la hiperoxia. Se presentan trastornos pulmonares en forma de disminución del surfactante, es decir de la película fosfolipídica que cubre el interior de los alvéolos pulmonares. Los trastornos se presentan cuando la PIO₂ se encuentra durante varios días a 70 kPa (0.7 at) o durante 3 a 6 horas a 200 kPa, lo que corresponde a 2 at. Los primeros síntomas de disminución del surfactante son tos y dolor al respirar.

A una PIO₂ de >200 kPa (2.2 at), lo cual corresponde a una profundidad de aproximadamente 100 m en el buceo con respiración de aire comprimido, se presentan convulsiones e inconciencia.

El riesgo de la oxígeno toxicidad es especialmente grave para el neonato causando tres trastornos severos:

- 1- Displasia bronco pulmonar (DBP)
- 2- Fibroplasia retrolental (FRL)
- 3- Necrosis neuronal en el sistema nervioso central

Estas tres afecciones son las más estudiadas, pero el daño puede ser más amplio a nivel de eritrocitos, miocardio, hígado y riñones. El Dr. Domínguez Dieppa de la Universidad de Habana, Cuba, describe dos mecanismos mediante los cuales la lesión por oxígeno puede producirse: Por vía directa, es decir oxidación tisular; y por vía indirecta mediante acción sobre la autorregulación del flujo sanguíneo. El mencionado autor describe además que a nivel pulmonar la toxicidad del oxígeno depende de tres factores:

- 1- Concentración del gas inspirado
- 2- Duración de la exposición al gas
- 3- Susceptibilidad individual

La susceptibilidad individual depende del metabolismo y del nivel endógeno de protección con antioxidantes.

Las alteraciones se presentan con una fracción inspirada de O₂ (FIO₂) superior a 40%.

EL OZONO

Al buscar en la literatura especializada información relativa a la toxicidad del oxígeno, encontramos 3160 publicaciones. Gran parte de estos trabajos se refiere a los efectos del ozono que es uno de los grandes contaminantes del aire ambiente. La molécula de ozono (O₃) cuando es inspirada, a lo largo del tiempo causa afecciones pulmonares que son agrupadas bajo el nombre de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Es bien conocido que cierto nivel de ozono en el aire ambiente causa los trastornos pulmonares arriba mencionados. En la primera guerra mundial, sin embargo, fueron descritos los efectos positivos del ozono sobre las infecciones de heridas, especialmente en caso de infecciones por bacterias anaeróbicas. En aquel entonces fue difícil el tratamiento con ozono, puesto que la molécula es inestable y el ozono no puede ser almacenado en botellones como el oxígeno. Además el ozono destruye el caucho que antaño fue el material del cual se fabricaba los tubos. Con el invento del plástico también se hizo más fácil el uso del ozono en la medicina y fueron diseñados equipos que fabrican ozono al instante en base a oxígeno y que permiten la exposición de pequeñas cantidades de sangre de un paciente durante un breve tiempo controlado al ozono y a rayos ultravioletas e infrarrojos con longitudes de ondas beneficiosas, para posteriormente ser reinyectadas al enfermo por vía intramuscular. Esta forma de terapia natural fue utilizada en la década de los años 80 con éxito en por lo menos 24 diferentes enfermedades como por ejemplo el herpes zoster, también en enfermedades vasculares como aquellas que son causadas por

diabetes, e inclusive fue utilizada en el SIDA.

En los últimos 15 años fueron efectuados muchos estudios con el propósito de hallar los mecanismos del efecto de la exposición de pequeñas cantidades de sangre a dosis terapéuticas de ozono por pocos minutos. En un trabajo realizado por investigadores italianos y publicado en el año 2006, está descrito que esta exposición da a la sangre una fuerte capacidad antioxidante⁸. Así mismo en 1995 Coppola y col.³ publicaron un trabajo en el cual describen que el ozono causa una disminución significativa de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno, incrementando de esta manera la descarga del oxígeno con la consecuente mejoría de la oxigenación tisular. Según los autores italianos, actualmente está bien establecido que la ozono terapia está libre de toxicidad.

Radicales libres, metabolitos reactivos de oxígeno y estrés oxidativo

Para hacer el presente artículo lo más sencillo y didáctico posible, fue consultado el libro de Bioquímica de Harper⁷ y el libro de Fisiología Médica editado por Rhoades y Tanner⁴ (ver Referencias bibliográficas).

El estrés oxidativo es definido como daño a moléculas producido por acciones de radicales libres o de especies reactivas de oxígeno.

El radical libre es definido como un átomo, una molécula o un grupo de moléculas con un electrón no apareado en su órbita más externa.

Los radicales libres se forman por peroxidación (auto-oxidación) de los lípidos expuestos al oxígeno. No solamente son la causa del deterioro de los alimentos (rancidez), sino también dañan los tejidos in vivo siendo causantes de muchas enfermedades como por ejemplo enfermedades inflamatorias, cáncer, aterosclerosis y sobre todo son la causa del envejecimiento.

El adenosintrifosfato (ATP) celular se produce por reducción del oxígeno molecular hasta formar agua. En este proceso se añaden 4 electrones en una reducción controlada por el sistema de transporte de electrones de las mitocondrias. Se sabe que aproximadamente el 98% del oxígeno captado por las células entra en las mitocondrias donde es reducido hasta formar agua. Es conocido sin embargo, que algunas "fugas" en el sistema de transporte de electrones de las mitocondrias permiten al oxígeno aceptar menos de 4 electrones, formando de esta manera un radical libre.

Entre los metabolitos reactivos del oxígeno se encuentran:

El ion súper óxido O_2^- ; el peróxido de hidrógeno H_2O_2 y el radical hidroxilo $\bullet OH$.

El punto en el símbolo del radical libre indica el electrón no apareado.

El peróxido de hidrógeno aunque no sea un radical libre, también es reactivo para los tejidos y tiene la capacidad de generar el radical hidroxilo ($\bullet OH$).

El ion súper óxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo son denominados colectivamente especies reactivas de oxígeno (ERO).

Fuera de los radicales libres producidos por "fugas" en el sistema de transporte de electrones en las mitocondrias, las ERO pueden formarse también en el metabolismo de otras moléculas.

En condiciones normales las ERO son neutralizadas por las enzimas protectoras súper óxido-dismutasa, catalasa y peroxidasas y no producen lesión. En caso de que las ERO aumenten considerablemente, sin embargo, sobrepasan el sistema de enzimas protectoras y alteran las funciones celulares oxidando lípidos de membrana, proteínas celulares, ADN (ácido desoxirribonucleico) y enzimas.

Los pulmones son los principales órganos donde los radicales libres pueden provocar lesiones. El lugar más afectado es la circulación pulmonar donde los radicales libres pueden hacer a los capilares pulmonares más permeables causando edema pulmonar. Además de la formación intracelular de ERO, éstas se generan también durante procesos inflamatorios y durante exposición a oxidantes, es decir en la terapia con oxígeno o por la respiración de ozono y dióxido de nitrógeno del aire contaminado. Ahora se comprende en qué manera el oxígeno es tóxico en la oxígeno terapia si ésta no es efectuada de manera adecuada.

En la respuesta inflamatoria los neutrófilos (células blancas de la sangre) son secuestrados y activados, experimentan el estallido respiratorio por lo cual se producen los radicales libres y liberan enzimas catalíticas. En este proceso las células endoteliales pueden ser afectadas y provocar el edema.

Además se debe mencionar que existe el herbicida Paraquat utilizado ampliamente en la agricultura que provoca lesión pulmonar por radicales libres. Paraquat es el nombre comercial del Dicloruro de 1,1'-dimetil - 4,4'-bipiridilo. Esta sustancia actúa sobre el sistema de la membrana fotosintética llamado fotosistema I que produce electrones libres para impulsar la fotosíntesis. Al reaccionar los electrones con el ion del paraquat se forma el radical libre. El oxígeno rápidamente reconvierte este radical libre produciéndose en este proceso superóxidos. Los agricultores y fumigadores tienen un riesgo elevado de sufrir lesiones pulmonares debido a la absorción del paraquat a través de los pulmones y la piel. También el consumo de tabaco o marihuana fumigados con paraquat produce lesión pulmonar por las ERO.

Otra condición en la cual se produce ERO, es el trastorno de la isquemia – reperusión como resultado de un coágulo en la circulación pulmonar. En la fase isquémica, es decir cuando el flujo de sangre es interrumpido, disminuye el ATP intracelular y se acumulan productos como la hipoxantina. Cuando el coágulo es disuelto y el flujo sanguíneo restablecido, la hipoxantina en presencia de oxígeno es convertida en xantina cuya oxidación produce ERO. Durante la fase de reperusión los neutrófilos son activados de la manera arriba descrita, razón por la cual los vasos pulmonares y el parénquima pulmonar circundante son lesionados doblemente por los radicales libres, es decir por la oxidación de la xantina y por los neutrófilos activados como arriba descrito.

Se puede concluir que las ERO o sea el ion superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, son una de las causas principales de lesión pulmonar aguda. Si bien la fuente de radicales libres es diversa, su lugar de acción es específico siendo los vasos pulmonares donde se produce hipertensión pulmonar y edema.

ESTRÉS OXIDATIVO Y ALTITUD

El estrés oxidativo juega un papel importante en la exposición a la hipoxia de altura. Existen trabajos que comunican un incremento de la formación de ERO en esta condición^{2,5}. En otro trabajo se describe el estrés oxidativo en relación con ejercicio y altura y se comunica la evidencia de peroxidación lipídica en condensado de aire espirado¹. Este hallazgo es considerado como predictor posible de enfermedad aguda de altura. Muchos trabajos fueron realizados en animales de laboratorio. Un estudio que nos parece importante, describe que hipoxia aguda y severa incrementa el estrés oxidativo y daña la función mitocondrial en el músculo esquelético del ratón⁶. Por otra parte fue estudiado también la aclimatación al estrés oxidativo a gran altitud y se encontró que durante exposición prolongada a gran altitud, seres humanos pudieron producir una respuesta adaptativa efectiva al estrés oxidativo mediante activación de la defensa antioxidante⁹. Por esta razón, los autores concluyeron que reforzando la defensa antioxidante, por ejemplo con vitamina E, podría ser una estrategia efectiva para prevenir alteraciones fisiopatológicas mediadas por radicales libres y acelerar la aclimatación al estrés oxidativo.

ANTIOXIDANTES

Existe un gran número de antioxidantes, de los cuales los más conocidos son la vitamina E (tocoferol), vitamina C, β -caroteno, vitamina A. Pero también debemos mencionar la glutatión peroxidasa de la cual el selenio es un componente que por su parte tiene un efecto sinérgico con la vitamina E. Esta última parece ser uno de los antioxidantes naturales más importantes. Al parecer, la vitamina E es la primera línea de defensa contra peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados contenidos en los fosfolípidos de membranas plasmáticas y celulares.

ALIMENTOS ANTIOXIDANTES

A muchas verduras y frutas se atribuye efectos antioxidantes, especialmente a las frutas cítricas, la manzana, frutillas, frambuesas, moras y arándanos. Por esta razón es recomendable consumir diariamente varias porciones de verduras y frutas. También es atribuido efecto antioxidante al chocolate negro amargo, al vino tinto, que se debería consumir diariamente en cantidades pequeñas (100-200 cc), y muy especialmente al té verde.

REFERENCIAS

1. Araneda O., García C., Lagos N., Quiroga G., Cajigal J., Salazar M., Behn C. Lung oxidative stress as related to exercise and altitude. Lipid peroxidation evidence in exhaled breath condensate: a possible predictor of acute mountain sickness. Eur. J. Appl. Physiol. 2005, 1-8.
2. Cogo A., Baldo E., Farinatti M., Chicca M., Basnyat B. Reactive oxygen species (ROS) production during exposure to progressive hypobaric hypoxia. High Alt. Med. Biol. 2002, 3(4), Abstract 59, p. 443.
3. Coppola L., Guinta R., Berrazo G., Luongo C., Sammartino A., Vicario C., Giugliano D., (1995). Influence of ozone on hemoglobin oxygen affinity in type-2 diabetic patients with peripheral vascular disease: in vitro studies. Diabetes Metab. 1995, 24(4):252-5.
4. Fisiopatología: Lesión pulmonar por radicales libres. En: Fisiología Médica editado por R.A. Rhoades y G.A. Tanner, Masson-Little, Brown, S.A. Barcelona, España, 1997, Parte V, p. 438.
5. Loiseaux-Meunier M.-N., Bedu M., Coudert J. Oxidative stress induced by acute hypoxia followed by reoxygenation in healthy subjects. High Alt. Med. Biol. 2002, 3, Abstract 98, p. 123.
6. Magalhaes J., Ascensao A., Soares J.M., Ferreira R., Neuparth M.G., Marques F., Duarte J.A., Acute and severe hypobaric hypoxia increases oxidative stress and impairs mitochondrial function in mouse skeletal muscle. J. Appl. Physiol. 2005, 99:1247-1252.
7. Radicales libres. En: Bioquímica de Harper, 13ª Edición, Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., México, D.F. – Santafé de Bogotá, 1994, página 179.
8. Tavagli V., Zanardi I., Bocci V. A realistic evaluation of the action of ozone on whole human blood. Int. J. Biol. Macrob. 2006, 39 (4-5):317-320.
9. Vij A.G., Dutta R., Satija N.K., (2005). Acclimatization to oxidative stress at high altitude. High Alt. Med. Biol. 2005, 6:301-310