

Anàlisi de la Patologia de les Altures, adaptació cardíoc-respiratòria, la seva relació amb els Radicals Lliures i Espècies actives de l'Oxigen. Consideracions bioquímiques i fisiològiques

Análisis de la Patología de las Alturas, adaptación cardio-respiratoria, su relación con los Radicales Libres y Especies Activas del Oxígeno. Consideraciones bioquímicas y fisiológicas

D. Romero Alvira*, Ma P. Villalba Martin**, A. Cester Martinez***

* Servicio de Cardiología. Hospital de Calatayud. Instituto Nacional de la Salud (Zaragoza)

** Médico Residente. Clínica Puerta de Hierro (Madrid)

*** Director Unidad Médica. Servicio Extinción de Incendios. Ayuntamiento de Zaragoza

Introducció

L'estudi dels radicals lliures i les espècies actives de l'oxigen (R.L.O.) adquireix de dia en dia una major importància i atenció en múltiples àmbits de la vida de l'ésser humà. en nombroses entitats de la Patologia Mèdica s'estableix una relació cada vegada més evident entre les alteracions que es produeixen en l'equilibri entre pro-oxidació i anti-oxidació. El turisme, la pràctica d'esports en altura (en les seves diverses modalitats), poden desenvolupar, diversos i en ocasions greus quadres mèdics, que d'altre banda poden estar relacionats almenys en part amb els R.L.O.

1. Consideracions Generals respecte a les Grans Altures

Se sol admetre que són visitants aquells qui romanen dies o setmanes en altura, residents els que hi romanen mesos o anys, i nadius els nascuts en altura. Pel que fa a la velocitat d'ascensió, es diu que és molt ràpida si es realitza en minuts-hores, ràpida si es realitza en 1-2 dies i lenta en alguns dies o setmanes; respecte a l'altura, és moderada fins a 12.000 peus (1 peu a Anglaterra equival a 30,48006 centímetres) (2.000-3.500), alta fins a 18.000 peus (5.500 m) i molt alta a més de 20.000 peus (6.100 m).^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Per començar, cal considerar que a nivell del mar, la tensió de l'oxigen inspirat és de 150 mm Hg, a 5.000 peus (1.525 m) és de 125 mm Hg, a 10.000

Introducción

El estudio de los radicales libres y las especies activas del oxigeno (R.L.O) adquiere de día en día una mayor importancia y atención en múltiples ámbitos de la vida del ser humano. En numerosas entidades de la Patología Médica, se establece, una relación cada vez más evidente entre las alteraciones que se producen en el equilibrio entre pro-oxidación y anti-oxidación. El turismo, la práctica de deportes en altura (en sus diversas modalidades), pueden desarrollar, diversos y en ocasiones graves cuadros médicos que por otra parte pueden estar relacionados al menos en parte con los R.L.O.

1. Consideraciones Generales respecto a las Grandes Alturas

Se suele admitir que, son visitantes, aquéllos que permanecen días o semanas en la altitud, residentes los que permanecen meses o años, y nativos los nacidos en altura. En cuanto a la velocidad de ascenso se dice: que es muy rápida si se realiza en minutos-horas, rápida si se realiza en 1-2 días y lenta en varios días o semanas, respecto a la altura, es moderada hasta 12.000 pies (1 pie en Inglaterra equivale a 30,48006 centímetros) (2.000-3.5000 m), alta hasta 18.000 pies (5.500 m) y muy alta más de 20.000 pies(6.100 m).^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Para comenzar, se hace preciso considerar que a nivel del mar, la tensión del oxígeno inspirado es de 150 mm de Hg, a 5.000 pies (1.525 m) es de 125

peus (3.050 m) és de 100 mm Hg i a 15.000 peus (4.572 m) és de 80 mm Hg.

Dins dels pulmons, degut a la presència de CO₂, la tensió de l'oxigen disminueix encara més; com a conseqüència d'això a nivell del mar, la tensió de l'oxigen arterial que realitza la perfusió tissular es troba entre 80 i 90 mm Hg, però a altures de 14.000 peus (4.267 m) es redueix a uns 45-50 mm Hg.

Els sistemes càrdio-vascular i respiratori tenen com a primera funció l'execució del transport de l'oxigen als teixits; el transport circulatori de l'oxigen comença als pulmons, on l'oxigen inspirat s'uneix a l'hemoglobina en quantitats determinades per a la tensió de l'oxigen, per l'afinitat de la hemoglobina per l'oxigen i per la concentració de la hemoglobina. Un gram d'hemoglobina humana normal té capacitat per a transportar 1,34 ml d'oxigen, per tant 100 ml de sang amb una concentració d'hemoglobina de 15g/dl, tenen una capacitat de transportar 20 ml d'oxigen; si per exemple la tensió de l'oxigen és de 60 mm Hg (com succeeix a 10.000 peus (3.048 m)), la hemoglobina estarà saturada al 90%.

En altura (10 dies a 10.200 peus (3.109 m)),⁷ es produeixen canvis a la sang que manifesten una hemoconcentració, així: disminueix el volum plasmàtic (9%) i el volum sanguini (6%), augmenta el volum de eritròcits (2%) i l'hematòcrit (9%).

1.1. Aclimatació a l'altura

Respuestas inmediatas

- Augment de la Respiració.
- Augment del dèbit cardíac.
- Augment de l'hemoglobina.
- Canvis en l'afinitat de l'hemoglobina per l'oxigen.
- Alcalinització de la sang.
- Augment de la mioglobina.
- Canvis als enzims cel·lulars.
- Augment en la redistribució del flux sanguini.

Respuestas tardanas

- Conservació de la utilització de glucosa.
- Canvis en la secreció hormonal.
- Alteració de les vies metabòliques.
- Augment del nombre de mitocondris.
- Retorn al pH sanguini normal.
- Augment en la formació d'hemoglobina.
- Recuperació del flux sanguini normal.

1.2. La funció miocàrdica

Realitzant mesures per tècniques no invasives, en analitzar els intervals sistòlics, presenten un increment del PEP/LVET,⁸ la qual cosa indica, en certa manera, certa disfunció del ventricle o fallida cardíaca; l'explicació rau al fet que hi ha una reducció del volum plasmàtic (reducció de la precàrrega)

mm de Hg, a 10.000 peus (3.500 m) es de 100 mm de Hg a 15.000 peus (4.572 m) es de 80 mm de Hg.

Dentro de los pulmones, debido a la presencia de CO₂, la tensión del oxígeno disminuye aún más, como consecuencia de ello a nivel del mar, la tensión del oxígeno arterial que realiza la perfusión tisular está entre 80 y 90 mm de Hg, pero en alturas de 14.000 peus (4.267 m) se reduce a unos 45-50 mm de Hg.

Los sistemas cardiovascular y respiratorio tienen como primera función la ejecución del transporte del oxígeno a los tejidos, el transporte circulatorio del oxígeno comienza en los pulmones, donde el oxígeno inspirado se une a la hemoglobina en cantidades determinadas por la tensión del oxígeno, por la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y por la concentración de la hemoglobina. Un gramo de hemoglobina humana normal tiene capacidad para transportar 1.34 ml de oxígeno, por tanto 100 ml de sangre con una concentración de hemoglobina de 15 gramos/dl, tiene una capacidad de transportar 20 ml de oxígeno, si por ejemplo la tensión del oxígeno es de 60 mm de Hg (como ocurre a 10.000 peus 3.048 m), la hemoglobina estará saturada al 90%.

En altitud (10 días a 10.200 peus (3.109 m)),⁷ se producen cambios en la sangre que manifiestan una hemoconcentración, así: disminuye el volumen plasmático (9%) y el volumen sanguíneo (6%). Aumenta el volumen de eritrocitos (2%) y el hematocrito (9%).

1.1. Aclimatación a la altura

Respuestas inmediatas

- Aumento de la Respiración.
- Aumento del Gasto Cardíaco.
- Aumento de la Hemoglobina.
- Cambios en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
- Alcalinización de la sangre.
- Aumento de la mioglobina.
- Cambios en las enzimas celulares.
- Aumento en la redistribución del flujo sanguíneo.

Respuestas tardías.

- Conservación de la utilización de glucosa.
- Cambios en la secreción hormonal.
- Alteración de las vías metabólicas celulares.
- Aumento del número de mitocondrias.
- Retorno al pH sanguíneo normal.
- Aumento en la formación de hemoglobina.
- Recuperación del flujo sanguíneo normal.

1.2. La función miocárdica

Realizando medidas por técnicas no invasivas, al analizar los intervalos sistólicos, presentan un in-

que és un factor conegut d'increment pel PEP/LVET. Per tant, podem considerar que en altura la funció miocàrdica manifesta les adaptacions fisiològiques normals que es produeixen quan hi ha disminució de l'ompliment ventricular.

La circulació coronària a grans altures està fortament afectada. L'oxigenació del miocardi requereix un equilibri entre oferta i demanda i els seus primers determinants són la freqüència cardíaca, la pressió arterial sistòlica (Doble producte) i la contractilitat miocàrdica. L'ascensió a grans altures augmenta les necessitats miocàrdiques d'oxigen per augment de la freqüència cardíaca, l'extracció d'origen des de la sang arterial coronària és gairebé sempre màxima; si l'altura és suficient com per a disminuir la saturació i el contingut arterial d'oxigen es dona una situació on hi ha menys oxigen disponible per a ésser extret i per això el flux coronari haurà d'augmentar. En resum, l'ascens a grans altures incrementarà el flux coronari en funció de la freqüència cardíaca i del descens de la saturació arterial d'oxigen, però esdevé necessari presentar les dades referents a l'extracció miocàrdica d'oxigen per a poder explicar el fet que es produeix, que no és altre que la disminució del flux coronari.

1.3. Increment de l'extracció d'oxigen en altura

Als pocs dies de romandre a grans altures, la freqüència cardíaca disminueix i el contingut arterial d'oxigen es recupera per l'hemoconcentració, la qual cosa redueix el flux coronari a nivells similars als de la fase de pre-ascensió. A més, l'adaptació a l'altura fa que disminueixi l'afinitat de l'hemoglobina per l'oxigen, als eritròcits s'incrementen els nivells de 2-3 difosfoglicerat (2-3- DPG)⁹ i es produeix una desviació a la dreta de la corba de disociació de l'hemoglobina.¹⁰

La circulació coronària està regulada per a mantenir una PO₂ constant al si coronari de 18 mm Hg, la saturació disminuirà des del 34% al nivell del mar fins al 22% a 10.200 peus (3.109 m), com a conseqüència de la desviació a la dreta⁵ i per això augmenta la diferència arteriovenosa coronària i aleshores cal menys flux sanguini coronari per a compensar les necessitats miocàrdiques d'oxigen.¹¹

1.4. Adaptacions pulmonars

La hipòxia de les vies aèries produeix vasoconstricció pulmonar i si aquesta situació es manté en forma crònica es pot desenvolupar una hipertensió pulmonar significativa.

A la ciutat de Laedville (Colorado) que es troba a 10.150 peus (3.093 m) d'altura, les pressions arterials ténen un promig que és 2 vegades superior al del nivell del mar (en repòs els valors van de 11 a 45 mm Hg, mentre que en exercici superen fre-

cremento del PEP/LVET,⁸ lo cual indica de modo cierta disfunción del ventrículo o fallo cardiaco, la explicación está en que hay una reducción del volumen plasmático (reducción de la precarga) que es un factor conocido de incremento del PEP/LVET. Por tanto la función miocárdica podemos considerar que en altura manifiesta las adaptaciones fisiológicas normales que se producen cuando hay disminución del llenado ventricular.

La circulación coronaria a grandes alturas está fuertemente afectada. La oxigenación del miocardio, requiere un equilibrio entre la oferta y la demanda y sus primeros determinantes son la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica (doble producto) y la contractilidad miocárdica. La ascensión a grandes alturas aumenta las necesidades miocárdicas de oxígeno por aumento de la frecuencia cardíaca, la extracción de oxígeno desde la sangre arterial coronaria es casi siempre máxima, si la altitud es la suficiente como para disminuir la saturación y el contenido arterial de oxígeno, se da la situación de que hay menos oxígeno disponible para ser extraído y por tanto el flujo coronario deberá aumentar. En resumen, el ascenso a grandes alturas incrementará el flujo coronario en función de la frecuencia cardíaca y del descenso de la saturación arterial de oxígeno, pero se hace necesario presentar los datos referentes a la extracción miocárdica de oxígeno para poder explicar el hecho que se produce y que no es otro que la disminución del flujo coronario.

1.3. Incremento de la extracción de oxígeno en altura

A los pocos días de permanecer a grandes alturas, la frecuencia cardíaca disminuye y el contenido arterial de oxígeno se recupera por la hemoconcentración, lo cual reduce el flujo coronario a niveles similares a los de la fase de pre-ascensión. Además, la adaptación a la altitud hace que disminuya la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, en los hematies se incrementan los niveles 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG)⁹ y se produce una desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina.¹⁰

La circulación coronaria, está regulada para mantener una PO₂ constante en el seno coronario de 18 mm Hg, la saturación disminuirá desde el 34% a nivel del mar al 22% a 10.200 pies (3.109 m), como consecuencia de la desviación a la derecha⁵ y por ello aumenta la diferencia arteriovenosa coronaria y entonces se requiere menos flujo sanguíneo coronario para compensar las necesidades miocárdicas de oxígeno.¹¹

1.4. Adaptaciones pulmonares

La hipoxia de las vías aereas, produce vasoconstricción pulmonar y si tal situación se mantie-

qüentment els 60 mm Hg;¹² tal increment del treball del ventricle dret es reflecteix en una desviació del AQRS a la dreta i augment del ventricle dret.¹³ Tal hipertensió pulmonar (HPT) és generalment benigna, no progressiva i reversible quan es torna a baixar. Hi ha circumstàncies especials en què la HPT hipòxica de les grans altures no és totalment benigna; l'increment de la capacitat pulmonar vasoconstrictora en nens que estan a grans altures pot contribuir a incrementar la susceptibilitat a patir edema pulmonar de les grans altures (H.A.P.E.).¹⁴

1.5. Antecedents històrics

Xenofont (430-355 a.C.) a l'Anàbasi (que refereix els fets de la retirada dels Diez Mil, ocasionada per la mort de Cir a la batalla de Cunaxa), ja va descriure centenars de morts, quan van creuar les muntanyes d'Armènia; per altra part, l'exèrcit d'Alexandre el Magne (356-323 a.C.) va tenir moltes baixes quan va passar l'Hindukus, així com els comerciants de la seda, van escriure sobre les grans cefalees que patien en les altes muntanyes. La primera descripció del mal d'altura la va fer el sacerdot jesuïta José de Acosta, describint els seus propis símptomes quan exercia la seva pastoral a la regió andina a mitjans del segle XVI.¹⁵

La realització de l'Olimpiada a Mèxic el 1968, a 2.270 m d'altura sobre el nivell del mar, va despertar un gran interès sobre els efectes d'una altura moderada sobre la capacitat física i com a conseqüència van fer-se molts treballs.^{3, 16, 17, 18, 19}

Hi ha tres factors principals que afecten la resposta de l'organisme humà a l'altura; el risc del mal d'altura augmentarà amb: els increments de la velocitat de l'ascens, l'altura aconseguida i la durada de l'estada. Però hi ha variables secundàries, que amb freqüència tenen una importància crítica, entre elles: l'edat, el sexe, la salut general, l'experiència prèvia i l'herència genètica, sense oblidar la dieta, el nivell d'hidratació, la presència d'infeccions latents, l'estat emocional, el clima i la latitud.

2. Química de l'Oxigen. (Concepte de radical lliure. Reactiu de Fenton)

Habitualment, l'oxigen es troba a la seva forma més estable, la molècula diatòmica O₂ amb els electrons que formen l'enllaç antiennllaçant amb el mateix spin, és a dir, el que es coneix com a estat triplet. En aquesta forma, l'oxigen és només moderadament reactiu, de manera que la seva velocitat de reacció amb la majoria dels compostos biològics és a les temperatures fisiològiques inapreciablement baixa.

Però, en determinades condicions, per reaccions purament químiques, per acció enzimàtica o per efecte de les radiacions ionitzants, poden produir-se una sèrie d'espècies químiques (molècules o radicals lliures) altament reactives²³ capaces de

ne de manera crònica se puede desarrollar una hipertensión pulmonar significativa.

En la ciudad de Laedville (Colorado), que se encuentra a 10.150 pies (3.093 m) de altura, las presiones arteriales pulmonares tienen un promedio que es 2 veces superior al del nivel del mar (en reposo los valores van de 11 a 45 mm Hg, mientras que en ejercicio con frecuencia superan los 60 mm Hg),¹² tal incremento del trabajo del ventrículo derecho se refleja con una desviación del A QRS a la derecha y aumento del ventrículo derecho.¹³ Tal hipertensión pulmonar (H.T.P.) es generalmente benigna, no progresiva y reversible cuando se vuelve a descender. Hay circunstancias especiales en las que la HPT hipòxica de las grandes alturas no es totalmente benigna. El incremento de la capacidad pulmonar vasoconstrictora en niños que están a grandes alturas puede contribuir a incrementar la susceptibilidad de padecer edema pulmonar de las grandes alturas (H.A.P.E.).¹⁴

1.5. Antecedentes históricos

Jenofonte (430-355 a.C.), en la Anábasis (que refiere los hechos de la retirada de los Diez Mil, ocasionada por la muerte de Ciro en la batalla de Cunaxa), ya describió cientos de muertes, cuando cruzaron las montañas de Armenia, por otra parte, el ejército de Alejandro Magno (356-323 a.C.) tuvo muchas bajas cuando en su marcha hacia la India pasó por el HINDU KUSH, asimismo los comerciantes de la ruta de la seda, escribieron sobre las grandes cefaleas que sufrían en las altas montañas. La primera descripción de la enfermedad de las alturas, la realizó el sacerdote jesuïta José de Acosta, describiendo sus propios síntomas cuando ejerció su pastoral en la región andina a mediados del siglo XVI.¹⁵

La realización de la Olimpiada de México en 1968, a 2.270 m de altura sobre el nivel del mar, despertó un gran interés acerca de los efectos de una altura moderada sobre la capacidad física y como consecuencia de ello se realizaron muchos trabajos.^{3, 16, 17, 18, 19}

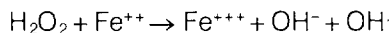
Hay tres factores mayores que afectan la respuesta del organismo humano a la altitud, el riesgo de la enfermedad de las alturas aumentará con: los incrementos de la velocidad del ascenso, con la altura alcanzada y con la duración de la estancia. Pero hay variables menores, que con frecuencia tienen importancia crítica, entre ellos tenemos: la edad, el sexo, la salud general, la experiencia prèvia y la herencia genètica, sin olvidar, la dieta, el nivel de hidratación, la presencia de infecciones latentes, el estado emocional, el clima y la latitud.

2. Química del oxígeno (Concepto de radical libre. Reactivo de Fenton)

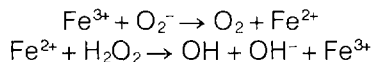
Habitualmente, el oxígeno se encuentra en su

donar lloc a múltiples reaccions amb altres compostos presents en l'organisme i consegüentment arribar a produir danys cel·lulars. Un radical lliure (R.L.O.) és aquella espècie química, carregada o no, que té a la seva estructura un electró desaparellat, simbolitzat pel punt situat a la dreta del símbol.

Un dels processos més importants de producció de radical hidroxil és la reducció de l'aigua oxigenada per certs ions metàl·lics, en especial, per abundant, l'ió ferrós (Fe^{2+}). La barreja de peròxid d'hidrogen H_2O_2 i Fe^{2+} es coneix com a reactiu de Fenton, que ja va indicar, en 1894, que aquesta barreja era capaç d'oxidar l'àcid màlic.²⁴ En 1934 Haber i Weiss proposen com a mecanisme de reacció la formació de radicals hidroxil.



Aquesta reacció també pot produir-se amb altres metalls a partir de l'ió ferrós, encara que als sistemes biològics aquest sembla ésser el més important,^{25, 26} aportat per la transferrina,^{26, 27} lactoferrina,²⁸ hemoglobina²⁹ o ferritina.³⁰ El ferro, inicialment en forma d'ions fèrrics (Fe^{3+}) reacciona amb el radical peròxid i l'ió ferrós format ho faria aleshores amb el peròxid d'hidrogen.³¹



Aquest parell de reaccions és un mecanisme important de formació de radicals hidroxil ($\text{OH}\cdot$) a partir del superòxid, ja que com hem vist aquest darrer es dismuta fàcilment produint aigua oxigenada, de forma que qualsevol reacció que produïxi (O_2^-) produirà en darrera instància ($\text{OH}\cdot$), a menys que existeixi algun mecanisme específic d'eliminació.

Els R.L.O són capaços de danyar reversiblement o irreversiblement compostos de totes les classes bioquímiques, incloent: àcids nucleics, proteïnes i aminoàcids lliures, lípids i lipoproteïnes, hidrats de carboni i macromolècules del teixit connectiu. les molècules extracel·lulars són dianes potencials de les espècies activades de l'oxigen, per exemple el radical superòxid (O_2^-) inhibeix la fase de gelació de la síntesi de col·lagen. Els R.L.O. reaccionen amb els lípids plasmàtics per a formar factors quimiotàctics que poden causar com a resposta una infiltració cel·lular inflamatòria.²⁰

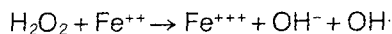
L'àcid hipoclorós produït pels entròfils a través de H_2O_2 i la mieloperoxidasa, potencia l'activitat de l'elastasa produïda pels neutròfils en inactivar una antiproteïnasa plasmàtica.²¹

Els R.L.O. tenen diversos efectes bioquímics sobre molècules intracel·lulars i extracel·lulars, la reacció del D.N.A. amb els R.L.O. produeix l'escisió i trencament del D.N.A., la qual cosa pot explicar els resultats mitogènics i citotòxics de les radia-

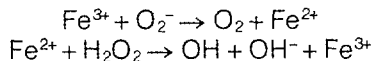
forma més estable, la molècula diatòmica O_2 con los electrones que forman el enlace antienlazante con el mismo espín, es decir, en lo que se conoce como estado triplete. En esta forma, el oxígeno es sólo moderadamente reactivo, de tal modo que su velocidad de reacción con la mayoría de los compuestos biológicos es, a las temperaturas fisiológicas, inapreciablemente baja.

Sin embargo, en determinadas condiciones, por reacciones puramente químicas, por acción enzimática o por efecto de las radiaciones ionizantes, pueden producirse una serie de especies químicas (moléculas o radicales libres) altamente reactivas²³ capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo, y consecuentemente llegar a producir daño celular. Un radical libre (R.L.O.) es aquella especie química, cargada o no, que tiene en su estructura un electrón desapareado, simbolizado por el punto situado a la derecha del símbolo.

Uno de los procesos más importantes de producción de radical hidroxilo es la reducción del agua oxigenada por ciertos iones metálicos, en especial por abundante el ion ferroso (Fe^{2+}). La mezcla de peróxido de hidrógeno H_2O_2 y Fe^{2+} se conoce como Reactivo de Fenton quien ya indicó, en 1984, que esta mezcla era capaz de oxidar al ácido málico.²⁴ En 1934 HABER y WEISS proponen como mecanismo de reacción la formación de radicales hidroxilo.



Esta reacción, también puede tener lugar con otros metales a parte del ión ferroso, aunque en los sistemas biológicos éste parece ser el más importante,^{25, 26} aportado por la transferrina,^{26, 27} lactoferrina,²⁸ hemoglobina²⁹ o ferritina.³⁰ El hierro, inicialmente en forma de iones fèrrics (Fe^{3+}) reaccionaria con el radical peròxid i el ión ferroso formado lo haria entonces con el peròxid de hidrógeno.³¹



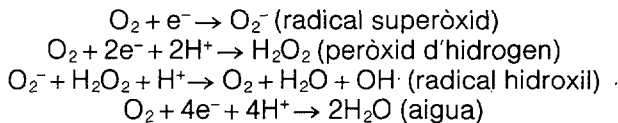
Esta pareja de reacciones es un mecanismo importante de formación de radicales hidroxilo ($\text{OH}\cdot$) a partir del superóxido, ya que como se ha visto este último se dismuta fácilmente produciendo agua oxigenada, de modo que cualquier reacción que produjera (O_2^-), producirá en última instancia ($\text{OH}\cdot$), a menos que existiera algún sistema específico de eliminación.

Los R.L.O. son capaces de dañar reversible o irreversiblemente compuestos de todas las clases bioquímicas, incluyendo: Ácidos nucleicos, proteínas y aminoácidos libres, lípidos y lipoproteínas, hidratos de carbono y macromoléculas del tejido conectivo. Las moléculas extracelulares son po-

cions ionitzants. Quan el D.N.A. és atacat pel peròxid d'hidrogen (H_2O_2) es produeix una disminució de la síntesi d'ATP causada pel consum de N.A.D. per l'activació d'un enzim reparador.²²

2.1. Química. Bioquímica. Enzims antioxidants

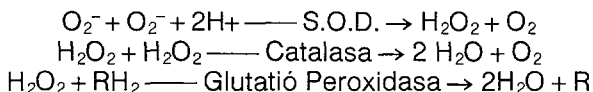
Aproximadament el 98% de tot l'oxigen consumit per les cèl·lules entra al mitocondri, on es redueix per l'oxidasa terminal, la citocromooxidasa.³¹ Durant la reducció de l'oxigen, es produeixen les espècies activades de l'oxigen que podem veure a continuació:



Aquestes espècies actives de l'oxigen (reduïdes) tenen els seus corresponents sistemes enzimàtics intracel·lulars que les neutralitzen. Els estudis realitzats el 1980 per Guarnieri i cols. proposaven un nou mecanisme que explicava els danys tissulars durant la reoxigenació del miocardi isquèmic: la formació d'espècies actives de l'oxigen.³²

L'estudi de Guarnieri i cols.,³³ realitzat en rates, va trobar que durant la reperfusió de cors aïllats de rata sotmesos a isquèmia, es produïa una disminució de les quantitats d'antioxidants tissulars: les superòxid-dismutases (S.O.D.) i la glutacióperoxidasa (G.S.H.). Dos anys més tard Freeman,³⁴ va comunicar la producció de malonaldehid, en els casos de reoxigenació després dels episodis isquèmics, el que reflecteix que la "cascada de peroxidació lipídica" s'ha posat a funcionar, manifestant es danys produïts per les espècies actives de l'oxigen, sobre el lípid de les membranes cel·lulars, a la segona part tornarem a referir-nos al malonaldehid i a la seva relació amb la inducció de processos neoplàstics.

Els antioxidants enzimàtics són el sistema de les superòxid-dismutases i la glutacióperoxidasa.^{35, 36, 37} La representació esquemàtica,³⁸ de les espècies activades de l'oxigen i els enzims cel·lulars protectors als que ens referim són:



La concentració d'anió superòxid (O_2^-), és regulada per catalisi i la seva desproporcionació es realitza per les superòxid-dismutases,³⁹ les deficiències de seleni, coure, zenc o manganès poden donar una inadequada activitat dels enzims antioxidants (S.O.D., glutacióperoxidasa (G.S.H.) i catalases). Sota aquestes condicions les concentracions intracel·lulars del radical superòxid (O_2^-) i del

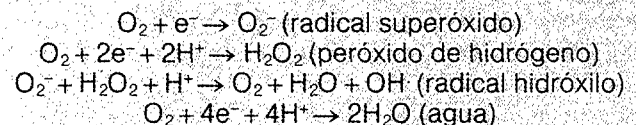
tencials dianes de las especies activadas del oxígeno, por ejemplo, el radical superóxido (O_2^-) inhibe la fase de gelación de la síntesis de colágeno. Los R.L.O. reaccionan con los lípidos plasmáticos para formar factores quimiotácticos que pueden causar como respuesta una infiltración celular inflamatoria.²⁰

El ácido hipocloroso, producido por los neutrofilos a través del H_2O_2 y la mielo-peroxidasa, potencia la actividad de la elastasa producida por los neutrofilos al inactivar una antiproteínasa plasmática.²¹

Los R.L.O. tienen diversos efectos bioquímicos sobre moléculas intra y extracelulares, la reacción del D.N.A. con los R.L.O. produce la escisión y ruptura del D.N.A., lo cual puede explicar los resultados mitogénicos y citotóxicos de las radiaciones ionizantes. Cuando el D.N.A. es atacado por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), se produce una disminución de la síntesis de ATP, causado por el consumo de N.A.D. por la activación de una enzima reparadora.²²

2.1. Química. Bioquímica. Enzimas antioxidants

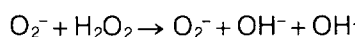
Aproximadamente el 98% de todo el oxígeno consumido por las células entra en la mitocondria, donde es reducido por la oxidasa terminal, la citocromo oxidasa.³¹ Durante la reducción del oxígeno, se producen las especies activadas del oxígeno como podemos ver a continuación:



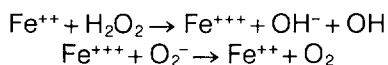
Tales especies activas del oxígeno (reducidas) tienen sus correspondientes sistemas enzimáticos intracelulares que las neutralizan. Los estudios realizados en 1980 por Guarnieri y cols. proponían un nuevo mecanismo que explicaba los daños tisulares durante la reoxigenación del miocardio isquémico: la formación de especies activas del oxígeno.³²

El estudio de Guarnieri y cols.,³³ realizado en rates, encontró que durante la reperusión de corazones aislados de rata sometidos a isquemia, se producía una disminución de las cantidades de antioxidantes tisulares: las Superóxido Dismutases (S.O.D.) y la Glutación Peroxidasa (G.S.H.). Dos años más tarde Freeman,³⁴ comunicó la producción de malonaldehído, en los casos de reoxigenación después de los episodios isquémicos, lo cual refleja que la "cascada de peroxidación lipídica" se ha puesto en funcionamiento, manifestando los daños producidos por las especies activas del oxígeno, sobre los lípidos de las membranas celulares, en la segunda parte volveremos a referirnos al malonaldehído y su relación con la inducción de

peròxid d'hidrogen (H_2O_2) poden elevar-se i danyar per oxidació les sensibles macromolècules intracel·lulars, tal i com van descriure Haber i Weiss:⁴⁰



Però aquesta reacció de Haber-Weiss (en les cèl·lules viues a pH neutre) és molt lenta. Si els sistemes enzimàtics, no aconseguen eliminar el radical superòxid (O_2^-) i el H_2O_2 , pot donar-se la reacció entre ells mitjançant el (Fe^{++}) com element catalític i aparèixer elevades concentracions d'ió hidroxil ($OH\cdot$).⁴¹



El radical hidroxil ($OH\cdot$), que és capaç d'oxidar per exemple lípids⁴¹ i incrementar la producció de nous R.L.O. a "la cascada de peroxidació lipídica". El radical hidroxil origina ràpidament la formació de metabòlits tòxics addicionals, descompensant encara més la pèrdua de l'estat d'equilibri entre pro-oxidació i anti-oxidació.

Una atractiva hipòtesi de Fridovich el 1974,⁴² indica que per a impedir la formació de radical hidroxil ($OH\cdot$) hi ha tres enzims, les peroxidases, les catalases i les superòxid-dismutases, encarregades d'eliminar radical superòxid (O_2^-) i peròxid d'hidrogen (H_2O_2). Dades molt recents indiquen que la glutatió-reductasa, la glucosa 6-fosfat-deshidrogenasa i la 6-fosfogluconat-deshidrogenasa són també antioxidants en el citosol.⁸⁴

Però ¿què podem fer quan ja s'ha produït el radical hidroxil?

2.2. Fonts de R.L.O. Hipòxia tissular i Reoxigenació

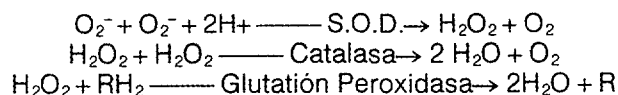
Hi ha fonts intracel·lulars i extracel·lulars de R.L.O.; el coneixement dels enzims i les cèl·lules implicades en la producció de R.L.O. permeten realitzar una aproximació a l'important concepte de compartimentalització de les diverses espècies actives de l'oxigen i el seu control pels diversos antioxidants enzimàtics.

Entre els nombrosos mecanismes de producció de R.L.O. tenim la cadena de transport d'electrons a nivell mitocondrial, microsomal i als cloroplastos. També es produeixen a: les cèl·lules fagocítiques (eosinòfils, neutròfils, macròfags, monòcits i cèl·lules endotelials), les reaccions d'autooxidació i per últim per mitjà dels enzims oxidants (ciclo-oxigenasas, galactosa-oxidasa, indolamin-dioxigenasa, lipoxigenasa, monoamino-oxidasa, NADPH-oxidasa i xantin-oxidasa).

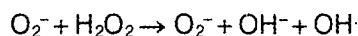
A més, hi ha nombroses substàncies i agents que produeixen R.L.O. a l'exterior de la cèl·lula, així: agents bactericides com cloramfenicol, cloroquina, metrodinazol, primaquina i tetraciclina, compostos

procesos neoplàstics.

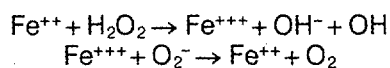
Los antioxidantes enzimáticos son el sistema de las Superóxido Dismutasas, las Catalasas y la Glutatió Peroxidasa.^{35, 36, 37} La representación esquemática,³⁸ de las especies activadas del oxígeno y las enzimas celulares protectoras a las que nos referimos son:



La concentración de anión superóxido (O_2^-), es regulada por catálisis y su desproporción se realiza por las Superóxido Dismutasas,³⁹ las deficiencias de Selenio, Cobre, Zinc o Manganeseo pueden dar una inadecuada actividad de las enzimas antioxidantes (S.O.D., Glutatió peroxidasa (G.S.H.) y Catalasas). Bajo estas concentraciones intracelulares del radical superóxido (O_2^-) y del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) pueden elevarse y dañar por oxidación las sensibles macromolècules intracelulares, tal y como Haber y Weiss⁴⁰ describieron:



Pero esta reacción de Haber-Weiss (en las células vivas a pH neutro) es muy lenta. Si los sistemas enzimáticos, no logran eliminar el radical superóxido (O_2^-) y el H_2O_2 , puede darse la reacción entre ellos por medio del Fe^{++} , produciéndose ($OH\cdot$) pero puede recibir el ión ferroso (Fe^{++}) como elemento catalítico y aparecer elevadas concentraciones de ión hidroxilo ($OH\cdot$).⁴¹



El radical hidroxilo ($OH\cdot$), que es capaz de oxidar por ejemplo, lípidos⁴¹ e incrementar la producción de nuevos R.L.O., en la "cascada de peroxidación lipídica". El radical hidroxilo origina rápidamente la formación de metabolitos tóxicos adicionales, descompensando aún más la pérdida del estado de equilibrio entre pro-oxidación y anti-oxidación.

Una atractiva hipótesis de Fridovich en 1974,⁴² indica que para impedir la formación de radical hidroxilo ($OH\cdot$), hay tres enzimas las peroxidases, las catalasas y las superóxido dismutasas, encargadas de eliminar radical superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno H_2O_2 . Datos muy recientes señalan que la glutatió reductasa, la glucosa 6-fosfato dehidrogenasa y la 6-fosfogluconatodehidrogenasa, son también antioxidantes en el citosol.⁸⁴

¿Pero qué podemos hacer cuando ya se ha producido el radical hidroxilo ($OH\cdot$)?

cíclics de natura REDOX (paraquat, diquat, alloxana, daunorubicina, dextrorubicina, mitomicina C...), oxidació de certes drogues (paracetamol, bleomicina, tetraclorur de carboni, etc.), el fum de les cigarretes, les radiacions ionitzants, la llum solar, el xoc tèrmic i les substàncies que oxiden el glutatió.

2.3. Hipòxia-Reoxigenació

Els fenòmens d'hipòxia-reperfusió com a font d'espècies actives de l'oxigen es presenten a continuació amb la finalitat de marcar el context bioquímic en què certes complicacions de l'explosió a les altures tenen lloc.

Les oxidacions en biologia, gairebé sempre són promogudes pel ferro, que com el coure és un metall de transició ubic, amb un sistema d'electró làbil. Els metalls de transició poden ocasionar que comenci la peroxidació lipídica, per simple transferència d'electrons o per abstracció d'hidrogen, per interacció de cofactors flavínics, per transferència d'un oxè des de l'oxigen fins a l'ió metàl·lic (ferro, manganès, molibdè, coure), amb la formació d'oxocacions del tipus $Fe^{5+} = O^{-2}$.⁴⁸ Per exemple, contenen ferro les peroxidases, les catalases, la lipoxigenasa, la cicloxygenasa, l'hemoglobina, la mioglobina, el citocrom 450.

Hi ha diferents mecanismes que indueixen estats prooxidants i les característiques depenen de l'agent inductor i de la resposta de les cèl·lules.⁴⁹ així: les radiacions ionitzants, l'oxigen hiperbàric, les reaccions en presència de ferro tipus Fenton^{50,51} i la cadena de transport mitocondrial d'electrons que pot alliberar petites quantitats d'espècies actives de l'oxigen que produeixen danys als lípids i citocroms, alguns fàrmacs que indueixen proliferació de peroxisomes com el clofibrat, la nafenopina i el di (2-etilhexil) ftalat, els inhibidors del sistema defensiu antioxidant, com són l'aminotriazole, l'azida, la hidroxilamina, que inhibeixen les catalases i l'àcid ditiocarbàmic que inhibeix la SOD (superòxid-dismutasa), els agents actius sobre les membranes cel·lulars i que són importants des del punt de vista de la carcinogènesi, entre els quals tenim asbest, aflatoxina B1, benzopirè, lectines, teleocidines, macerines, sílice.

El control enzimàtic de l'oxidació dels lípids està sotmès a una contínua regulació in vivo, ja que la cicloxygenasa genera prostanoides per via de la introducció estereoespecífica de O_2 a l'àcid araquidònic i la lipoxigenasa sintetitza els àcids grassos oxidats, precursors dels leucotriens. Tals accions enzimàtiques involucren nombrosos compostos actius, que si són alterats poden produir la pèrdua de control de la peroxidació lipídica.

La cicloxygenasa catalitza la reacció que converteix l'àcid araquidònic, per una sèrie de complexes reaccions poliatòmiques, en prostaglandina G_2 (PGG_2), que és el progenitor de totes les prostaglandines. A més, adquireix una importància signi-

2.2. Fuentes de R.L.O. Hipoxia tisular y Reoxigenación

Hay fuentes intracelulares y extracelulares de R.L.O., el conocimiento de las enzimas y las células implicadas en la producción de R.L.O. permiten realizar una aproximación al importante concepto de compartimentalización de las distintas especies activas del oxígeno y su control por los diferentes antioxidantes enzimáticos.

Entre los numerosos mecanismos de producción de los R.L.O. tenemos, la cadena de transporte electrones a nivel mitocondrial, microsomal y en los cloroplastos. También se producen en: las células fagocíticas (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos, y células endoteliales), las reacciones de autooxidación y por último por medio de las enzimas oxidantes (ciclo-oxigenasa, galactosa oxidasa, indolamin-dioxigenasa, lipoxigenasa, mono-amino oxidasa, NADPH oxidasa y xantin-oxidasa).

Además hay numerosas sustancias y agentes que producen R.L.O. en el exterior de la célula, así: agentes bactericidas como cloranfenicol, cloroquina, metronidazol, primaquina y tetraciclina, compuestos cíclicos de naturaleza REDOX (paraquat, diquat, alloxano, daunorubicina, dextrorubicina, mitomicina C...), oxidación de ciertas drogas (paracetamol, bleomicina, tetracloruro de carbono, etc.), el humo de los cigarrillos, las radiaciones ionizantes, la luz solar, el shock térmico y las sustancias que oxidan el glutatió.

2.3. Hipoxia-Reoxigenación

Los fenómenos de hipoxia-reperfusión como fuente de especies activas del oxígeno, se presentan a continuación con la finalidad de marcar el contexto bioquímico, en el que ciertas complicaciones de la exposición a las alturas tienen lugar.

Las oxidaciones en biología, casi siempre son promovidas por el hierro, que como el cobre es un metal de transición ubicuitario, con un sistema de electrón labil. Los metales de transición pueden dar lugar a que comience la peroxidación lipídica, por simple transferencia de electrones o por abstracción de hidrógeno, por interacción de cofactores flavínicos, por transferencia de un oxeno desde el oxígeno hasta el ión metálico (hierro, manganeso, molibdeno, cobre), con la formación de oxocaciones del tipo $Fe^{5+} = O^{-2}$.⁴⁸ Por ejemplo contienen hierro, las peroxidases, las catalasas, la lipoxigenasa, la cicloxygenasa, la hemoglobina, la mioglobina el citocromo 450.

Hay distintos mecanismos que inducen estados prooxidantes y las características dependen del agente inductor y de la respuesta de las células,⁴⁹ así: Las radiaciones ionizantes, el oxígeno hiperbàrico, las reacciones en presencia de hierro tipo Fenton,^{50,51} y la cadena de transporte mitocondrial de electrones puede liberar pequeñas cantidades

ficativa el fet que tant l'activitat ciclooxigenasa, com l'activitat peroxidasa estan localitzades a una mateixa proteïna, anomenada, prostaglandin-sintetasa^{51, 52}

2.4. Alguns enzims i substàncies productores de R.L.O.

La importància dels R.L.O. ve donada per dos tipus d'accions: 1) toxicitat directa (ruptures al DNA, alteracions en la síntesi d'ATP, desnaturalització de proteïnes i peroxidació dels lípids de les membranes cel·lulars) i 2) incrementant la resposta inflamatòria (per activació de factors quimiotàctics, per inactivació de l'alfa-1-antiproteasa, per degradació del col·lagen).^{53, 56} Les liposigenases dels mamífers, junt amb la ciclooxigenasa també produeix hidroperòxids com productes terminals. Moltes liposigenases han estat descrites, entre altres, la 12-lipoxigenasa, localitzada a les plaquetes, a la pell i als pulmons, inicia la conversió de l'àcid araquidònic a àcid 12 (L) hidroxi-eicosatetraenoic (12 HETE) per mitjà del corresponent hidroperòxid (12HPETE).^{57, 58}

La majoria dels productes generats per la hipoxigenasa són a través d'una reducció convertits en els seus corresponents alcohols, gràcies a la via enzimàtica de la glutatió-peroxidasa.⁵⁹ Investigacions recents indiquen que els hidroperòxids són capaços de modificar l'activitat d'altres enzims, en particular d'aquells que estan relacionats amb el metabolisme dels endoperòxids, per exemple els hidroperòxids de l'àcid araquidònic formats per les lipoxigenases, resulten activadors de la ciclooxigenasa.⁶⁰ A més, els hidroperòxids produïts per la lipoxigenasa són inhibidors potents i a la vegada específics de la prostaglandin-sintetasa,⁶¹ la qual cosa indica que l'activitat de la lipoxigenasa pot alterar l'equilibri entre prostaglandines antagòniques (tromboxà A₂ i prostaciclina), amb les corresponents accions deletèries conegudes.

Les purines derivades de l'adenosina, inosina i hipoxantina són marcadors primerencs de les situacions isquèmiques,⁶² ja que al cor i a la sang hi ha altres concentracions d'adenosin-deaminasa i baixes de nucleòtid-fosforilasa i xantin-oxidasa, la hipoxantina sembla ésser el marcador primerenc de la isquèmia miocàrdica.⁶³ Molt recentment a través de cromatografia líquida d'alta pressió, es poden determinar els nucleòtids i les purines a la sang,^{64, 65} facilitant la determinació dels derivats de les purines, especialment la hipoxantina.

La xantin-oxidasa, present a les cèl·lules endotelials vasculars, és una metaloproteïna que conté FAD, molibdè, ferro i sofre en unes proporcions de 1:1:4:4 respectivament. La xantin-oxidasa pot reaccionar amb una àmplia varietat de substrats, com són l'acetaldehid, el salicilaldehyd i diferents purines, però el seu principal substrat in vivo són les

de espècies actives del oxigeno que produeixen danys en los lípidos y citocromos, algunos fármacos que inducen proliferación de peroxisomas como el clofibrato, la nafenopina y el di (2-etil-hexil) phthalato, los inhibidores del sistema defensivo antioxidante, como son el aminotriazole, la azida, la hidroxilamina, que inhiben las catalasas y el ácido ditiocarbámico que inhibe la S.O.D. (Superóxido Dismutasa), los agentes activos sobre las membranas celulares y que son importantes bajo el punto de vista de la carcinogenesis, entre los que tenemos asbesto, aflatoxina B₁, benzopireno, lectinas, teleocidinas, mezerinas, sílice.

El control enzimàtic de la oxidació de los lípidos està sometido a una continua regulació "in vivo", dado que la ciclooxigenasa genera prostanoïdes por vía de la introducción estereoespecífica de O₂ en el ácido araquidónico y la lipoxigenasa sintetiza los ácidos grasos oxidados, precursores de los leucotrienos. Tales acciones enzimáticas involucran a numerosos compuestos activos, que si son alterados pueden producir la pérdida del control de la peroxidación lipídica.

La ciclooxigenasa cataliza la reacción que convierte el ácido araquidónico, por una serie de complejas reacciones poliatómicas, en Prostaglandina G₂ (PGG₂), que es el progenitor de todas la prostaglandinas. Además adquiere una importancia significativa el hecho de que tanto la actividad ciclooxigenasa, como la actividad peroxidasa están localizadas en una misma proteína, llamada prostaglandin sintetasa.^{51, 52}

2.4. Algunas enzimas y sustancias productoras de R.L.O.

La importancia de los R.L.O. viene dada por dos tipos de acciones: 1º) toxicidad directa (rupturas en el D.N.A., alteraciones en la síntesis de ATP, desnaturalización de proteínas y peroxidación de los lípidos de las membranas celulares) y 2º) incrementando la respuesta inflamatoria (por activación de factores quimiotácticos, por inactivación de la alfa-1 antiproteasa, por degradación del colágeno).^{53 a 56}

Las lipoxigenasas, constituyen la más importante fuente de sustancias activadoras oxidantes de los tejidos animales. Las lipoxigenasas de los mamíferos, junto con la ciclooxigenasa también produce hidroperòxids como productos terminales. Muchas lipoxigenasas han sido descritas, entre otras, la 12-lipoxigenasa, localizada en las plaquetas, en la piel y en los pulmones, inicia la conversión del ac. araquidónico a ácido 12 (L) hidroxi-eicosatetraenoico (12HETE) por medio del correspondiente hidroperòxido (12 HPETE).^{57, 58}

La mayoría de los productos generados por la lipoxigenasa son, a través de una reducción, convertidos en sus correspondientes alcoholes, gra-

hipoxantina i la xantina que són oxidases per a formar àcid úric.

La xantin-oxidasa es troba present en altes concentracions en les partícules de greix de la llet i en diversos òrgans del mamífer com són el cor, cèl·lules de la mucosa jejunal, intestí, fetge, pulmó i ronyó.⁶⁶ El 90% de la forma de l'enzim, en condicions fisiològiques als diversos teixits és la xantin-deshidrogenasa catalitza la transformació de hipoxantina a xantina, a través de una reducció molecular de l'oxigen, sense que es produeixin radicals lliures.^{67, 68} El procés de transformació va ésser àmpliament estudiat en una sèrie de treballs de Della Corte i Stripe el 1972, essent els principals factors del procés de conversió els grups tiòlics i la proteòlisi⁶⁹ (Esquema 1).

La producció de R.L.O. no es limita als leucòcits activats i a les cèl·lules endoteiials, l'autooxidació de les catecolaminases circulants i de l'hemoglobina produeixen també R.L.O. a l'igual que les flavines i les ferridoxines^{71, 72}

2.5. Peroxidació lipídica

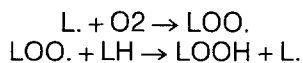
Indicàvem en línies anteriors, la gran capacitat que té el radical hidroxil (OH.) per a oxidar lípids; i per això es fan necessàries algunes puntualitzacions sobre la peroxidació dels lípids, que tenen les fases següents:

- a) INICIACIÓ.
- b) PROPAGACIÓ.
- c) RAMIFICACIONS.
- d) TERMINACIÓ.

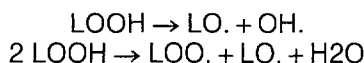
INICIACIÓ:



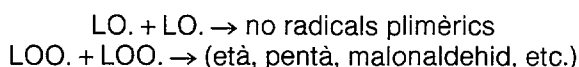
PROPAGACIÓ:



RAMIFICACIONS:



TERMINACIÓ:



on LH és un àcid gran insaturat OH. és el radical hidroxil

L. és un radical alil LO. és un radical alcòxil

LOO. és un radical peroxil LOOH és un hidroperòxid

És fàcil de comprendre que la prevenció dels

ciés a la via enzimàtica de la Glutació Peroxidasa⁵⁹

Recientes investigaciones indican que los hidroperóxidos son capaces de modificar la actividad de otras enzimas, en particular aquellas que están relacionadas con el metabolismo de los endoperóxidos, por ejemplo, los hidroperóxidos del ácido araquidónico formados por las lipoxigenasas, resultan activadores de la cicloxigenasa.⁶⁰ Además, los hidroperóxidos producidos por la lipoxigenasa son potentes y a la vez específicos inhibidores de la prostaglandin sintetasa,⁶¹ lo cual indica que la actividad de la lipoxigenasa puede alterar el equilibrio entre prostaglandinas antagónicas (Tromboxano A₂ y Prostaciclina), con las correspondientes acciones deletereas conocidas.

Las purinas derivadas de la adenosina, inosina e hipoxantina son marcadores tempranos de las situaciones isquémicas,⁶² dado que en el corazón y en sangre hay altas concentraciones de adenosín deaminasa y bajas de nucleotido fosforilasa y xantin oxidasa, la hipoxantina parece ser el marcador temprano de la isquemia miocárdica.⁶³ Muy recientemente por medio de cromatografía líquida de alta presión, se pueden determinar los nucleótidos y las purinas en la sangre,^{64, 65} facilitando la determinación de los derivados de las purinas, especialmente la hipoxantina.

La xantin-oxidasa, presente en las células endoteliales vasculares, es una metaloproteína, que contiene F.A.D., molibdeno, hierro y azufre en unas proporciones de 1 : 1 : 4 : 4, respectivamente. La xantin-oxidasa puede reaccionar con una amplia variedad de sustratos, como son el Acetaldehído, el salicilaldehído y diferentes purinas, pero su principal sustrato "in vivo" son la hipoxantina y la xantina que son oxidadas para formar ácido úrico.

La xantin-oxidasa se encuentra presente en altas concentraciones en las partículas de grasa de la leche y en distintos órganos de los mamíferos como son corazón, células de la mucosa yeyunal, intestino, hígado, pulmón y riñón.⁶⁶ El 90% de la forma de la enzima, en condiciones fisiológicas en los diversos tejidos es la xantin-deshidrogenasa NAD dependiente (forma D), pero puede transformarse en la (forma O). La forma xantin-deshidrogenasa, cataliza la transformación de hipoxantina a xantina, por medio de una reducción molecular del oxígeno, sin que se produzcan radicales libres.^{67, 68} El proceso de transformación fue ampliamente estudiado en una serie de trabajos de Della Corte y Stripe en 1972, siendo los principales factores del proceso de conversión los grupos tiòlics y la proteòlisi⁶⁹ (Esquema I).

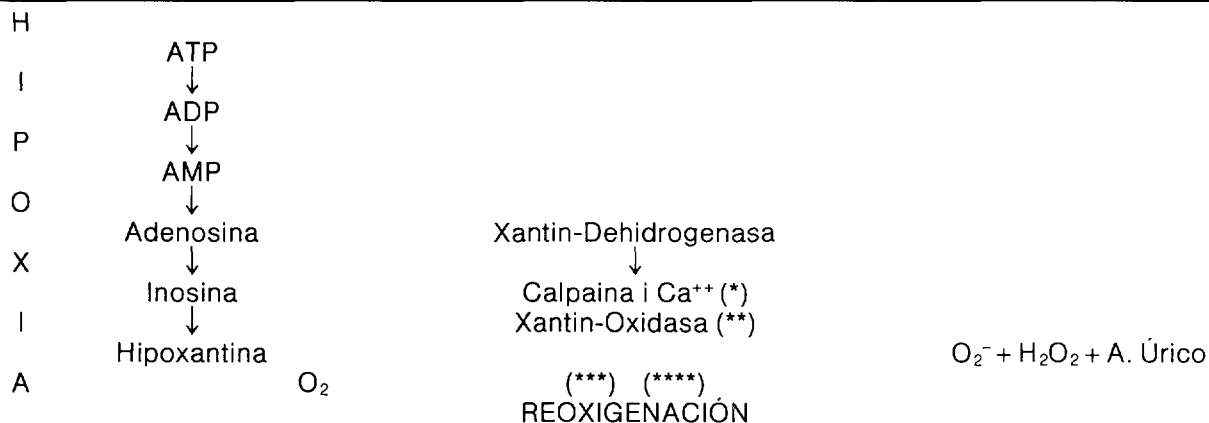
La producción de R.L.O. no se limita a los leucocitos activados y a las células endoteliales, la autooxidación de las catecolaminas circulantes y de la hemoglobina, producen también R.L.O., lo mismo que las flavinas y las ferridoxinas.^{71, 72}

Esquema I: (Hipòxia-Reoxigenació) (Roy y McCord).⁷⁰

Transformació de la forma xantin-dehidrogenasa a la forma xantin-oxidasa.

Esquema I: (Hipoxia-Reoxigenación) (Roy y McCord).⁷⁰

Transformación de la forma xantin-dehidrogenasa a la forma xantin-oxidasa.



Per a evitar la formació de les espècies actives (O₂⁻) i (H₂O₂), es poden emprar entre d'altres:

(*) Calci-antagonistes. (**) Alopurinol. (***) S.O.D. (****) GSH i Catalases.

Para evitar la formación de las especies activas (O₂⁻) y (H₂O₂), se pueden emplear entre otros:

(*) Calcio-antagonistas. (**) Alopurinol. (***) S.O.D. (****) GSH y Catalasas.

excessos en la formació de R.L.O. té una importància vital en la supervivència cel·lular.

2.6. Sistemes i substàncies antioxidants

Les substàncies antioxidants o "scavenger" de R.L.O. poden ésser de natura enzimàtica o no; en línies precedents ja ens hem referit a les superòxid-dismutases (SOD), les catalases i la glutatió-peroxidasa (GSH), en aquest apartat i per a completar, tractament de la glutatió-reductasa, de la 6-fosfogluconat-deshidrogenasa i així mateix es citen algunes substàncies antioxidants de natura no enzimàtica d'interès (taula 1).

La GSH-reductasa és una estructura proteica dimèrica, que té el lloc d'acció al citosol i als mitocondris realitzant la reducció catalítica de compostos disulfur de baix pes molecular.

La 6-fosfogluconat-deshidrogenasa i la glucosa-6-fosfat-deshidrogenasa (G-6-PD) són enzims NADP dependents que tenen el lloc d'acció al citosol, fora els mitocondris i la seva acció consisteix a aportar NADPH al cicle redox del glutatió.^{73, 74, 75}

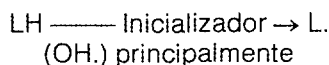
Algunes de les iniciatives terapèutiques clàssiques emprades al tractament de la patologia de les altures, (O₂, corticoides, manitol, trasllat a cotes d'inferior altura, etc.) troben la seva raó científica en el cos de doctrina de l'equilibri entre prooxidació i antioxidantació.

2.5. Peroxidación lipídica

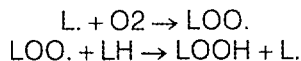
Indicàbamos en línies anteriors, la gran capacitat para oxidar lípidos que tiene el radical hidroxilo (OH.), por tanto se hacen necesarias algunas puntualizaciones sobre la peroxidación de los lípidos. Que tiene las siguientes fases:

- INICIACIÓN.
- PROPAGACIÓN.
- RAMIFICACIONES.
- TERMINACIÓN.

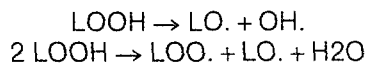
INICIACIÓN:



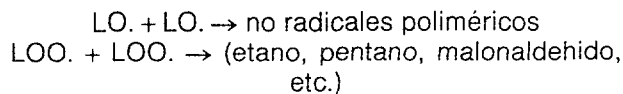
PROPAGACIÓN:



RAMIFICACIONES:



TERMINACIÓN:



3. Situacions mèdiques relacionades amb els R.L.O.

A la taula II, es presenta una àmplia referència d'entitats patològiques relacionades almenys en part amb els R.L.O., aquestes patologies han d'ésser tingudes en compte per a evitar un dany sobreafegit pel fet de viatjar per motius de feina, turisme o esport a llocs elevats.

3.1. Patologia induïda per la hipòxia de les altures

Mitjançant una adaptació fisiològica, els éssers humans són capaços de tolerar la disminució de l'oxigen atmosfèric que hi ha a les grans altures, però les majors dificultats d'adaptació apareixen sistemàticament a altures superiors als 3.500 metres.

3.2. Inhibició de la Bomba Sodi-Potassi de la membrana

La patologia del H.A.C.E. i del A.M.S. està produïda per la inhibició de la bomba sodi-potassi, per això es fan pertinents algunes puntualitzacions al respecte. La bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en els pacients amb hipertensió arterial^{77, 78} va ser comunicat el 1984, per Pernollet i cols.,⁵⁶ els estudis realitzats fa 20 anys Hochrein i Helwing,^{79, 80} assenyalen que l'administració d'un antioxidant (vitamina E) abans de la realització d'un esforç físic, en cobais, determina que els animals premedicats presentin taxes intracel·lulars de sodi menors que els animals no premedicats. És probable que el/els desconeguts inhibidor/s de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ a què es refereixen Pernollet i cols., siguin R.L.O. o espècies actives de l'oxigen.

Una evidència més sobre la inhibició de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ la tenim a la intoxicació digitàlica. El 1971 Helwing, va comunicar que la premedicació amb tocoferol pujava la tolerància als preparats digitàlics, sense inferir la seva activitat terapèutica i que dosis de 200 mg de alfa-tocoferol van servir per tractar amb èxit pacients amb símptomes d'intoxicació digitàlica.⁸¹ És necessari recordar que l'acció dels derivats digitàlics produeix una inactivació de la ATP-asa de membrana i que aquesta inactivació també té lloc pels hidrorperòxids, la qual cosa fa que la presència d'aquests (o el que és el mateix, la pèrdua de l'equilibri entre la pro-oxidació i l'anti-oxidació), augmenta les possibilitats que els efectes tòxics de la digital tinguin lloc.⁸³ La producció de metabòlits reactius (R.L.O.) que s'uneixen irreversiblement a proteïnes hepàtiques ha estat observada en el cas de l'administració de furosemida;⁶² resultant un fet molt conegut a la pràctica, l'increment de la toxicitat (inhibició de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$) digitàlica als subjectes tractats amb furosemida. La hipertensió pulmonar (HTP) observada en l'exposició a grans altures i descrita en línies ante-

donde

LH es un ácido graso insaturado OH. es el radical hidroxilo.

L. es un radical alil

LO. es un radical alcoxil.

LOO. es un radical peroxil

LOOH es un hidrorperóxido.

Es fácil de comprender, que la prevención de los excesos en la formación de R.L.O. tiene una importancia vital en la supervivencia celular.

2.6. Sistemas y sustancias antioxidantes

Las sustancias antioxidantes o "scavenger" de R.L.O. pueden ser de naturaleza enzimática o no, en líneas precedentes ya nos hemos referido a las Superóxido Dismutasas (S.O.D.), las catalasas y la Glutación Peroxidasa (G.S.H.), en este apartado y para completar lo anterior trataremos de la Glutación Reductasa, de la 6-fosfogluconato dehidrogenasa, así mismo se citan algunas sustancias antioxidantes de naturaleza no enzimática de interés (tabla I).

La G.S.H. reductasa, es una estructura proteica, dimérica, cuyo lugar de acción se encuentra en el citosol y en las mitocondrias, realizando la reducción catalítica de compuestos disulfuro de bajo peso molecular.

La 6-fosfogluconato dehidrogenasa y la Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-PD), son enzimas NADP dependientes, cuyo lugar de acción está en el citosol, fuera de las mitocondrias, sus acciones consistente en aportar N.A.D.P.H. al ciclo redox del glutación.^{73, 74, 75}

Algunas de las iniciativas terapéuticas clásicas empleadas en el tratamiento de la patologia de las alturas, (O_2 , corticoides, manitol, traslado a cotas de inferior altura, etc.) encuentran su razón científica en el Cuerpo de Doctrina del equilibrio entre pro y antioxidación.

3. Situaciones médicas relacionadas con los R.L.O.

En la tabla II, se presenta una amplia referencia de entidades patológicas relacionadas al menos en parte con los R.L.O., tales patologías deben ser tenidas en cuenta para evitar un daño sobreañadido por el hecho de viajar por motivos de trabajo, turismo o deporte a lugares elevados.

3.1. Patología inducida por la hipoxia de las alturas

Por medio de una adaptación fisiológica, los seres humanos son capaces de tolerar la disminución del oxígeno atmosférico que hay en las grandes altitudes, pero las mayores dificultades de adaptación surgen sistemáticamente en alturas superiores a los 3.500 metros.

Tabla I: Antioxidants no enzimàtics^{76, 87} tenim:

L'albumina.
L'alopurinol.
Aminoàcids ensofrats (cisteïna, cisteamina, cisteinilglicina, glutació).
L'ac. 5-ASA.
L'ac. benzoic.
L'ac. cítric.
L'ac. gál.lic.
La bilirrubina.
El BHA.
Els carotenoides.
Els ubiquinons o coenzim Q.
El 2,5 dimetil furà.
El dimetoxi-età.
Diferents ac. grassos (oleic, linoleic, linolenic i araquidònic)
Les glicoproteïnes de la mucosa gàstrica i bronquial.
La glucosa.
La haptoglobina-hemopexina.
El hidroxitoluè butilat .
El manitol.
La N-acetil cisteïna.
El probucol.
La prometazina.
T.M.M.P. (2, 3, 5, 6, tetrametil-4-metoxifenol).
La taurina.
La transferrina-lactoferrina.
El Trolox C.
El topanol 345.
El seleni sinèrgicament amb la vitamina E.
Els tocoferols.
A.B.T.S. (2,2'-azino bis-(3-etilbenzotiazolina-6 sulfonat).
L'ac. ascòrbic.
L'ac. cafeic.
L'ac. fosfòric.
L'ac. nordihidroxiguairètic.
La dimetil-tiourea (d.M.T.U.).
El butanol.
La ceruloplasmina.
L'etanol.
El diazabicyclooctà.
El dimetil sulfòxid.
H.D.C. (6 hidroxil-1-4-dimetilcarbazole).
Les hidroquinones.
La histidina.
N.A.D.H.
El pentaeritritol.
P.M.H.C. (pentametilhdroxicromà).
La salazopirina.
El tungstè.
T.B.H.Q.
Els tiols, tioèters (metionina), etc.

Tabla I: Antioxidantes no enzimáticos,^{76, 87} tenemos:

La albumina.
El alopurinol.
Aminoácidos azufrados (cisteina, cisteamina, cisteinilglicina, glutatió).
El ac. 5-ASA.
El ac. benzoico.
El ac. cítrico.
El ac. gálico.
La bilirrubina.
El BHA.
Los carotenoides.
Los ubiquinonas o coenzima Q.
El 2-5 dimetil furano.
El dimetoxi-etano.
Distintos ac. grasos (oleico, linoleico, linolénico y araquidónico).
Las glicoproteinas de la mucosa gástrica y bronquial.
La glucosa.
La haptoglobina-hemopexina.
El hidroxitolueno butilado.
El manitol.
La N-acetil cisteina.
el probucol.
La prometazina.
T.M.M.P. (2, 3, 5, 6, tetrametil-4-metoxifenol).
La taurina.
La transferrina-lactoferrina.
T.B.H.Q.
El selenio sinérgicamente con la vitamina E.
Los tocoferoles.
A.B.T.S. (2,2'-azino bis- (3-etilbenzotiazolina-6 sulfonato).
El ac. ascórbico.
El ac. cafeico.
El ac. fosfórico.
El ac. nordihidroxiguairético.
La dimetil-tiourea. (D.M.T.U.).
El butanol.
La ceruloplasmina.
El etanol.
El diazabicyclooctano.
El dimetil sulfóxido.
H.D.C. (6 hidroxil-1-4-dimetilcarbazole).
Las hidroquinonas.
La histidina.
N.A.D.H.
El pentaeritritol.
P.M.H.C. (Pentametilhdroxicromano).
La salazopirina.
El tungsteno.
El Trolox C.
El Topanol 345.
Los tioles, tioeteres (metionina), etc.

riors, té en aquest contexte científic l'explicació bioquímica pertinent.

3.3. Respostes d'adaptació a l'altura:

- 1º) Hipoxèmia arterial¹ (disminució del 4% en repòs, del 4-7% en exercici). Produeix Taquicàrdia (per estímul de quimiorceptors carotidis i aòrtic). Produeix Taquipnea i augment de la profunditat de la respiració.
- 2º) Disminució de la PCO₂ (alcalosi respiratòria)
- 3º) Corba de dissociació de l'hemoglobina a l'esquerra, però després hi ha augment del 2-3 DPG.
- 4º) Augment de les resistències pulmonars en repòs (18%) en exercici¹
- 5º) Augment del débit cardíac en un 20%, que dura 2-3 dies⁴³ i després. Disminució del D.C. malgrat romandre la taquicàrdia^{1, 44}
- 6º) A l'E.C.G. hi ha taquicàrdia, desviació de l'eix cap a la dreta, alteracions a l'ona T^{3, 45, 46} i arrítmica sinusal⁴⁷

Sime,¹⁹ va estudiar les resistències pulmonars en altura i va observar que, després de la pujada a una muntanya moderada, els valors augmentaven un 29% i que després de romandre 5 dies en altura els valors s'incrementaven fins al 42%.

3.4. Altres consideracions fisiològiques

Durant nou mesos de vida intrauterina, el fetus té una oxigenació arterial inferior a la que es té a l'Everest, part d'aquesta tolerància és deguda a una forma especial d'hemoglobina (F), aquesta hemoglobina F, en transcórrer el temps d'haver emergit el fetus a una atmosfera més rica en, O₂ es transforma en hemoglobina A, la forma adulta, així mateix hi ha evidències que certs grups ètnics tenen hemoglobines amb diferents afinitats per l'oxigen, la qual cosa els permet adaptar-se correctament als seus llocs nadius d'elevada altitud i d'altre banda certes variants genètiques de l'hemoglobina fan insuportable la vida a moderada altitud.

Una cas especial implica a persones de raça negra (i a alguns blancs mediterrànies, l'anèmia de cèl.lules falciformes o sickle cell anemia). La tendència falciforme s'incrementa per la hipòxia, els eritròcits falciformes tendeixen a cloure els capilars, produint les crisis per cèl.lules falciformes. En conseqüència les persones amb anèmia de cèl.lules falciformes, talassèmia i combinacions d'aquestes són vulnerables a altures moderades.

Les morts observades en nombrosos reclutes de raça negra, va portar a la U.S. Air Force a retirar-los dels vols d'entrenament, els reclutes de color tenien una distància falciforme en altitud i no podien volar a l'S. Militar.

Les persones de color i altres individus amb anèmia de cèl.lules falciformes, poden tenir crisis a

3.2. Inhibición de la Bomba Sodio-Potasio de la membrana

La patologia del H.A.C.E. y del A.M.S. está producida por la inhibición de la bomba sodio-potasio y por ello se hacen pertinentes algunas puntualizaciones al respecto. La bomba Na⁺-K⁺, puede ser inhibida por los hidroperóxidos circulantes, la presencia de un factor circulante inhibidor de la bomba Na⁺-K⁺ en los pacientes con hipertensión arterial^{77, 78} fue comunicado en 1984, por Pernollet y cols.⁵⁶ los estudios realizados hace 20 años por Hochrein y Helwing,^{79, 80} señalan que la administración de un antioxidante (Vitamina E) antes de la realización de un esfuerzo físico, en cobayos, determina que los animales pre-medicados presenten tasas intracelulares de sodio menores que los animales no premedicados. Es probable que el/los desconocidos inhibidor/es de la bomba Na⁺-K⁺ a que se refieren Pernollet y cols., sean R.L.O. o especies activas del oxígeno.

Una evidencia más sobre la inhibición de la bomba Na⁺-K⁺ la tenemos en la intoxicación digitálica. En 1971 Helwing, comunicó que la premedicación con tocoferol eleva la tolerancia a los preparados digitálicos, sin interferir su actividad terapéutica y que dosis de 200 mgrs de alfa-tocoferol sirvieron para tratar con éxito a pacientes con síntomas de intoxicación digitálica.⁸¹ Es necesario recordar que la acción de los derivados digitálicos produce una inactivación de la ATP-asa de membrana y que dicha inactivación también tiene lugar por los hidroperóxidos, por lo que la presencia de los mismos (o lo que es lo mismo, la pérdida del equilibrio entre la pro-oxidación y la anti-oxidación), aumenta las posibilidades de que los efectos tóxicos de la digital tengan lugar.⁸³ La producción de metabolitos reactivos (R.L.O.) que se unen irreversiblemente a proteínas hepáticas ha sido observada en el caso de la administración de furosemida,⁸² resultando un hecho muy conocido en la práctica, el incremento de la toxicidad (inhibición de la bomba Na⁺-K⁺ digitálica en los sujetos tratados con furosemida. La hipertensión pulmonar (H.T.P.) observada en la exposición a grandes alturas y descrita en líneas anteriores, tiene en este contexto científico la explicación bioquímica pertinente.

3.3. Respuestas de adaptación a la altura

- 1º) Hipoxemia arterial¹ (disminución del 4% en reposo, del 4-7% en ejercicio produce taquicardia (por estímulo de quimiorreceptores carotídeos y aórtico). Produce Taquipnea y aumento de la profundidad de la respiración.
- 2º) Disminución de la PCO₂ (alcalosis respiratoria).
- 3º) Curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, pero después hay aumento del 2-3 DPG.
- 4º) Aumento de las resistencias pulmonares en

països muntanyosos i han d'ésser advertits del risc que corren.

3.5. Manifestacions clíniques de l'adaptació a l'altura

- a) Mal de Muntanya agut (A.M.S.). (Acute Mountain Sickness).
- b) Mal de Muntanya crònic (C.M.S.).
- c) Edema Pulmonar d'altures elevades (H.A.P.E.).
- d) Edema Cerebral d'altures elevades (H.A.C.E.).
- e) Hemorràgia retiniana d'altures elevades (H.A.R.H.).

3.5.1. Mal de Muntanya agut (A.M.S.)

El presenten fonamentalment les persones que passen, en poc temps d'un lloc de baixa o moderada altitud a un lloc de tot just 2.500 metres, en poc temps (1 dia). Els símptomes, breus, poc agradables, poden en ocasions ésser perillosos, entre ells tenim cefalees, nàusees, vòmits, sensació de malaltia (debilitat), alteracions del son i letargia. Hi ha persones que resulten afectades cada cop que van a les altures moderades i d'altres a les que mai no els passa res. Són més vulnerables els nens i adolescents, però les formes més greus les presenten la gent gran i els malalts. Sembla ésser que l'acetazolamida a dosis de 250 mg administrada 2-3 vegades al dia pot prevenir el A.M.S. en moltes persones.

3.5.2. Edema pulmonar de les Grans Altures (H.A.P.E.)

Es presenta entre les 6 i les 96 hores d'haver arribat a una altura elevada.⁵ En un principi el quadre clínic que presenta consisteix en: dispnea, febrícula, taquipnea i tos seca, apareixen després edema pulmonar, cianosi, raneres i esputs hemoptoics.³

És conegut el fet que molts individus en ascendir a altituds moderades acumulen un petit excés de líquid a les parets de l'alvèol, però en moltes persones aquest líquid es reabsorbit en pocs dies, no obstant hi ha casos en què aquesta acumulació de fluids progressa fins a produir un edema pulmonar clínicament important.

Sembla ésser que les persones que tenen defectes a la circulació d'un dels pulmons (absència congènita de l'artèria pulmonar), són més vulnerables per a produir H.A.P.E.

3.5.3. Edema cerebral de les grans altures (H.A.C.E.)

Presenta un conjunt de símptomes entre els que destaquen, les al·lucinacions, la cefalea intensa, l'atàxia, el coma i finalment pot produir la mort. L'alteració fonamental sembla ésser el bloqueig de la bomba sodi-potasi de la membrana (R.L.O.) i el

reposo (18%) en ejercicio.¹

- 5o) Aumento del gasto cardíaco en un 20%, que dura 2-3 días⁴³ y después disminución del G.C. a pesar de permanecer la taquicardia.^{1, 44}
- 6o) En el E.C.G. hay taquicardia, desviación del eje eléctrico a la derecha, alteraciones en la onda T^{3, 45, 46} y arritmia sinusal.⁴⁷

Sime,¹⁹ estudió las resistencias pulmonares en altura y observó que, después del ascenso a una altura moderada, los valores aumentaban un 29% y que después de permanecer 5 días en altura los valores se incrementaban hasta el 42%.

3.4. Otras consideraciones fisiológicas

Durante los nueve meses de vida intrauterina, el feto posee una oxigenación arterial inferior a la que se tiene en el Everest, parte de esta tolerancia se debe a una forma especial de hemoglobina (F), tal hemoglobina F, al pasar tiempo de emerger el feto a una atmósfera más rica en O₂, se transforma en hemoglobina A, la forma adulta, así mismo hay evidencias de que ciertos grupos étnicos tienen hemoglobinas con distintas afinidades por el oxígeno, lo cual les permite adaptarse correctamente a sus lugares nativos de elevada altitud y por otro lado ciertas variantes genéticas de la hemoglobina hacen insoportable la vida a moderada altitud.

Un caso especial implica a personas de raza negra (y a algunos blancos mediterráneos, la anemia de células falciformes o sickle cell anemia). La tendencia falciforme se incrementa por la hipoxia, los hematíes falciformes tienden a ocluir los capilares, produciendo las crisis por células falciformes. En consecuencia, las personas con anemia de células falciformes, talasemia y combinaciones de éstas, son vulnerables a alturas moderadas.

Las muertes observadas en numerosos reclutas de raza negra, condujo a la U.S. Air Force, a retirar a los mismos de los vuelos de entrenamiento, los reclutas de color tenían una tendencia falciforme en altitud y no podían volar en el S. Militar.

Las personas de color y otros individuos con anemia de células falciformes, pueden tener crisis en países montañosos y deben ser advertidos del riesgo que corren.

3.5. Manifestaciones clínicas de la adaptación a la altura

- a) Mal de montaña agudo (A.M.S.) (Acute Mountain Sickness).
- b) Mal de montaña crónico (C.M.S.).
- c) Edema pulmonar de alturas elevadas (H.A.P.E.).
- d) Edema cerebral de alturas elevadas (H.A.C.E.).
- e) Hemorragia retiniana de alturas elevadas (H.A.R.H.).

3.5.1. Mal de montaña agudo (A.M.S.)

Lo presentan fundamentalmente las personas

mateix succeeix en el A.M.S.

La hipòxia produeix dos tipus d'edema cerebral: a) Edema vasogen, i b) Edema intracel·lular. En el tractament, l'oxigen és útil en els primers moments, sovint, s'han emprat infusions hiperosmolars (manitol) i esteroides.

De la mateixa manera que al H.A.P.E., el millor per aconseguir la curació és el descens immediat, per a evitar la progressió fatal dels quadres.

O₂ — estimula la síntesi de → S.O.D.

Manitol — en un "scavenger" del radical → OH·

Corticoides — estimulen la síntesi de → S.O.D.

3.5.4. Hemorràgies retinianes de les grans altures (H.A.R.H.)^{85, 86}

Tenen lloc en un 50% de les persones que passen dels 17.000 peus (5.181 m), solament quan s'afecta la màcula, presenten escotoma, hi ha edema retinià amb infiltrats cotonosos (cotton-wool). Les hemorràgies retinianes, s'associen probablement a un increment important en el flux sanguini retinià mesurat en altura, és estrany que es produeixi a menys de 15.000 peus (4.572 m), però en aquests nivells pot ésser precipitat per exercicis extenuants. Les persones amb qualsevol símptoma de retinopatia hauran d'abandonar la pràctica de visitar llocs en aquestes altures.

3.3.5. Contraindicacions per l'exposició a l'altura

- Anèmia de cèl·lules falciformes (sickle cell anemia).
- Angor pectoris incontrolat.
- Colitis recurrent.
- Epilèpsia.
- E.P.O.C. severa (enfisema asma crònica severa).
- Freqüents atacs previs de mal d'altura.
- Hipertensió arterial incontrolada.
- Historial de drogaaddició.
- Individus ben recuperats d'atacs cardíacs o cirurgia cardíaca.
- Les persones molt joves.
- Les persones molt grans.
- Migranya.
- Presència d'hemoglobina C.
- Psicosi.
- Talassèmia.
- Ulcus pèptic.

Epilèg: Els autors considerem necessari cridar l'atenció sobre els problemes que l'exposició a elevades altures pot condicionar en persones amb alteracions mèdiques relacionades amb els Radicals lliures i les espècies actives de l'oxigen (taula II), però també pretenem que aquest treball de revisió, pugui servir de punt de partida per prevenir

que passen, en poc temps de un lloc de baixa o moderada altura a un lloc de apenas 2.500 metres, en poc temps (1 dia). Els símptomes, breus, poc placenteros, poden en ocasions ser perillosos, entre ells tenim cefalees, náusees, vòmits, sensació de malaltia (debilitat), alteracions del somni i letargia. Hi ha persones que resulten afectades cada vegada que van a altures moderades i altres a les que mai les passa res. Són més vulnerables els nens i adolescents, però les formes més breus les presenten els ancians i els malalts. Sembla que la acetazolamida a dosis de 250 mgr, administrada 2-3 vegades al dia, pot prevenir el A.M.S. en moltes persones.

3.5.2. Edema pulmonar de les grans altures (H.A.P.E.)

Es presenta entre les 6 i les 96 hores de haver arribat a una altura elevada.⁵ En un principi el quadre clínic que presenta consisteix en: disnea, febrícula, taquipnea i tos seca, apareixent després edema pulmonar, cianosi, estertors i espurto hemoptoic.³

Es conegut el fet de que molts individus quan ascendeixen a altures moderades acumulen un petit excés de líquid en les parets del alveol, però en moltes persones aquest líquid es reabsorbeix en pocs dies, no obstant, hi ha casos en que tal acumulació de líquid progressa fins a produir un edema pulmonar clínicament important.

Sembla que les persones que tenen defectes en la circulació de uno dels pulmons (ausència congènita de l'arteria pulmonar), són més vulnerables per produir H.A.P.E.

3.5.3. Edema cerebral de les grans altures (H.A.C.E.)

Presenta un conjunt de símptomes entre els que destaquen, les al·lucinacions, la cefalea intensa, la atàxia, el coma i finalment pot conduir a la mort. L'alteració fonamental sembla ser el bloqueig de la bomba sodio-potassi de membrana (R.L.O.) i ho mateix ocorre en el A.M.S.

La hipòxia produeix dos tipus d'edema cerebral: a) Edema vasogènic, i b) Edema intracel·lular. En el tractament, l'oxigen és útil en els primers moments, a menut se han emprat infusions hiperosmolars (manitol) i esteroides.

De igual manera que en el H.A.P.E., lo millor per aconseguir la curació és el descens immediat, per a evitar la progressió fatal dels quadres.

O₂ — estimula la síntesi de → S.O.D.

Manitol — en un "scavenger" del radical → OH·

Corticoides — estimulen la síntesi de → S.O.D.

dans, que en subjectes sans i vigorosos (muntanyencs, alpinistes, ciclistes, etc.), es poden induir pel desequilibri pro-oxidant al que són sotmesos amb aquestes pràctiques esportives (radiacions solars, tensions baixes d'oxigen, isquèmia-reperfusió cutània per fred, alimentació deficient en antioxidants, etc., per tot això i finalment, som de l'opinió que es fan necessàries iniciatives nutricionals amb anti-oxidants tant durant la preparació prèvia, com en el decurs de l'exposició a les grans altures.

Tabla II: Situacions mèdiques relacionades amb els R.L.O.

- 1) a-BETA-LIPOPOTEINEMIA.
- 2) ANEMIES CRONIQVES (favisme, sickle cell anemia i Fanconi).
- 3) ACTIVITAT FAGOCITICA.
- 4) ACTIVITAT DE LA XANTIN-OXIDASA.
- 5) ACCIONS DE LA PRIMAQUINA FENILHIDRAZINA I FUROSEMIDA.
- 6) ATEROSCLEROSI.
- 7) AUTOXIDACIO DEL COLESTEROL (fact. de risc coronari).
- 8) AMILOIDOSI.
- 9) ARTRITIS REUMATOIDE.
- 10) ARRITMIES INDUIDES PER H₂O₂ (inestab. de la membrana cel.lular).
- 11) BIOSINTESI DE PROSTAGLANDINES I LEUCOTRIENS.
- 12) CANCER I METASTASI.
- 13) CATARACTOGENESI.
- 14) CARDIOPATIA ISQUEMICA (hipòxia-reoxigenació i factors de risc).
- 15) COL.LAGENOSI I CONNECTIVOPATIES (L.E.S. Esclerodèrmia, Wegener etc.).
- 16) COLITIS ULCEROSA.
- 17) DANY CEL.LULAR INDUIT PER TETRACLORUR DE CARBONI.
- 18) DANYS DEGENERATIUS DE LA RETINA.
- 19) DANYS PRODUITS PER L'ASPIRACIO DE MECONI.
- 20) DANYS INDUIITS PEL FUM DE LES CIGARRETES.
- 21) DANYS PER CONTAMINANTS OXIDANTS.
- 22) DANYS INDUIITS PER ENDOTOXINES I NEUROTOXINES.
- 23) DANYS INDUIITS PER RADIACIONS IONITZANTS I SOLARS.
- 24) DEMENCIA SENIL.
- 25) DERMATITIS DE CONTACTE.
- 26) DIABETIS INDUIDA PER AL.LOXA I ESTREPTOZOZINA.
- 27) DISPLASIA BRONCOPULMONAR.
- 28) DISTRESS RESPIRATORI DE L'ADULT (endotoxines).

3.5.4. Hemorragias retinianas de las grandes altitudes. (H.A.R.H.)^{85,86}

Tienen lugar en un 50% de las personas que pasan de los 17.000 pies (5.181 m), solamente cuando se afecta la mácula, presentan escotoma, hay edema retiniano con infiltrados algodanosos (cotton-wool). Las hemorragias retinianas, se asocian problemáticamente a un incremento importante en el flujo sanguíneo retiniano medido en altura, es raro que se produzca a menos de 15.000 pies (4.572 m), pero a estos niveles puede estar precipitado por ejercicios estenuantes. Las personas con cualquier síntoma de retinopatía deberán abandonar la práctica de visitar lugares de estas altitudes.

3.5.5. Contraindicaciones para la exposición a altura

- Anemia de células falciformes (sickle cell anemia).
- Angor pectoris incontrolado.
- Colitis recurrente.
- Epilepsia.
- E.P.O.C. severa (enfisema, asma crónica severa).
- Frecuentes ataques previos de mal de altura.
- Hipertensión arterial incontrolada.
- Historia de drogadicción.
- Individuos bien recuperados de ataques cardíacos o cirugía cardíaca.
- Las personas muy jóvenes.
- Las personas muy ancianas.
- Migraña.
- Presencia de Hemoglobina C.
- Psicosis.
- Talasemia.
- Úlcus péptico.

Epílogo: Los autores consideramos necesario llamar la atención sobre los problemas que la exposición a elevadas alturas puede condicionar en personas con alteraciones médicas relacionadas con los Radicales libres y las especies activas del oxígeno (tabla II), pero también pretendemos que este trabajo de revisión, pueda servir de punto de partida para prevenir los daños, que en sujetos sanos y vigorosos (montañeros, alpinistas, ciclistas, etc.), se pueden inducir por el desequilibrio pro-oxidante al que se someten con estas prácticas deportivas (radiaciones solares, tensiones bajas de oxígeno, isquemia-reperusión cutánea por frío, alimentación deficiente en antioxidantes, etc. Por todo ello y finalmente, opinamos que se hacen necesarias iniciativas nutricionales con antioxidantes tanto en la preparación previa, como en el curso de la exposición a las grandes alturas.

- 29) MALALTIA D'ALZHEIMER.
- 30) MALALTIA DE BATTEN O LIPOFUCSINOSI.
- 31) MALALTIA GRANULOMATOSA CRONICA.
- 32) MALALTIA DE KESHAN (miocardiopatia).
- 33) MALALTIES PANCREATIQUES (pancreatitis, etc.).
- 34) MALALTIA DE PARKINSON.
- 35) MALALTIA DE REID-BARLOW (Prolapso de la vàlvula mitral).
- 36) ENVELLIMENT (normal i prematur).
- 37) ENVERINAMENT PER PLOM.
- 38) M.P.O.C. (Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica. Tipus enfisema, fibrosi, etc.).
- 39) FENOMENS DE DETOXIFICACIO OXIDATIVA.
- 40) FIBROPLASIA RETROLENTAL (Toxicitat de l'oxigen).
- 41) FOTO-OXIDACIO DE LES PROTOPORFIRINES.
- 42) FUNCIONAMENT DE LA "NATURAL KILLER CELL ACTIVITY".
- 43) GLOMERULONEFRITI (S. Nefròtic de la mal. anti-membrana basal).
- 44) HEMOCROMATOSI IDIOPATICA.
- 45) HEMORRAGIES OCULARS.
- 46) INCREMENT DELS DANYS PER TRAUMATISME CRANIAL.
- 47) INFLAMACIO.
- 48) ISQUEMIA CEREBRAL Y DANY VASCULAR HIPERTENSIU.
- 49) ISQUEMIA TISSULAR.
- 50) KAWSHIORKOR.
- 51) MALARIA.
- 52) MILLORA DEL F. DE TOLERANCIA ALS NITRITS AMB ANTIOXIDANTS.
- 53) MIOCARDIOPATIES (incloent-hi la alcohòlica i la de Keshan).
- 54) MORT SOBTRADA CARDÍACA (en base a 6-14-53).
- 55) MUTACIONS (danys al DNA i alteracions en la reparació).
- 56) NEFROTOXICITAT DELS AMINOGLUCOSIDS.
- 57) NEFROTOXICITAT DELS METALLS PESANTS (Cd, Hg, Pb, etc.).
- 58) PNEUMOCONIOSI PER POLVORES DE MINERALS.
- 59) OXIDACIONS BIOLOGIQUES.
- 60) PEROXIDACIO LISOSOMAL.
- 61) PEROXIDACIO LIPÍDICA.
- 62) PORFIRIES.
- 63) PREVENCIO DEL DISTRESS RESPIRATORI DEL NADO PREMATUR AMB DEXAMETASONA.
- 64) SÍNDROME DE L'OLI TOXIC.
- 65) SÍNDROME ATAXIA-TELANGIECTASI.
- 66) SÍNDROME DE BLOOM.
- 67) SÍNDROME DE DOWN.
- 68) SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON-SPRINZ.
- 69) SÍNDROME DE L'ALCOHOLISME FETAL.
- 70) SOBRECARRREGUES D'ALCOHOLISME.

Tabla II: Situaciones médicas relacionadas con los R.L.O.

1. a-BETA-LIOPROTEINEMIA.
2. ANEMIAS CRONICAS. (favismo, sickle cell anemia y Fanconi).
3. ACTIVIDAD FAGOCÍTICA.
4. ACTIVIDAD DE LA XANTIN-OXIDASA.
5. ACCIONES de PRIMAQUINA, FENILHIDRAZINA y FUROSEMIDA.
6. ARTERIOSCLEROSIS.
7. AUTOXIDACION DEL COLESTEROL (fact. de riesgo coronario).
8. AMILOIDOSIS.
9. ARTRITIS REUMATOIDE.
10. ARRITMIAS INDUCIDAS POR H₂ O₂ (inestab. de la membrana celular).
11. BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS y LEUCOTRIENOS.
12. CANCER Y METASTASIS.
13. CATARACTOGENESIS.
14. CARDIOPATIA ISQUEMICA (hipoxia-reoxigenación y factores de riesgo).
15. COLAGENOSIS Y CONECTIVOPATIAS (L.E.S. Esclerodermia, Wegener, etc).
16. COLITIS ULCEROSA.
17. DAÑO CELULAR INDUCIDO POR TETRACLORURO DE CARBONO.
18. DAÑOS DEGENERATIVOS DE LA RETINA.
19. DAÑOS PRODUCIDOS POR LA ASPIRACION DE MECONIO.
20. DAÑOS PRODUCIDOS POR EL HUMO DE LOS CIGARRILLOS.
21. DAÑOS POR CONTAMINANTES OXIDANTES.
22. DAÑOS INDUCIDOS POR ENDOTOXINAS Y NEUROTOXINAS.
23. DAÑOS INDUCIDOS POR RADIACIONES IONIZANTES Y SOLARES.
24. DEMENCIA SENIL.
25. DERMATITIS DE CONTACTO.
26. DIABETES INDUCIDA POR ALLOXANO Y ESTREPTOZOZINA.
27. DISPLASIA BRONCOPULMONAR.
28. DISTRESS RESPIRATORIO DEL ADULTO (Endotoxinas).
29. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.
30. ENFERMEDAD DE BATTEN ó LIPOFUCSINOSIS.
31. ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA.
32. ENFERMEDAD DE KESHAN (miocardiopatia).
33. ENFERMEDADES PANCREATICAS. (pancreatitis, etc).
34. ENFERMEDAD DE PARKINSON.
35. ENFERMEDAD DE REID-BARLOW (Prolapso de la vàlvula mitral).
36. ENVEJECIMIENTO (normal y prematuro).
37. ENVENENAMIENTO POR PLOMO.

- 71) SOBRECARGA DIETETICA DE FERRO.
 - 72) PSORIASI.
 - 73) TALASSEMIA.
 - 74) TOXICITAT PER ADRIAMICINA.
 - 75) TOXICITAT PER BENZANTRAQUINONES, QUINONES HETEROCÍCLIQUES I NAFTAQUINONES.
 - 76) TOXICITAT PER LA BLEOMICINA.
 - 77) TOXICITAT PER CISPLATI.
 - 78) TOXICITAT PER LA HIDROXIDOPAMINA.
 - 79) TOXICITAT PEL PARACETAMOL.
 - 80) TOXICITAT DE L'OXIGEN I L'OZO.
 - 81) ULCERA PEPTICA.
 - 82) VARIACIONS HEMODINAMIQUES PER LEUCOTRIENS.
 - 83) VASCULITIS (per drogues, per virus de l'hepatitis B).
 - 84) IATROGENIA QUE INDUEIX PATIMENTS FIBROSANTS.
-
38. E.P.O.C. (Enfermedad. Pulmonar. Obstructiva. Crónica. Tipo Enfisema. Fibrosis, ect.).
 39. FENOMENOS DE DETOXIFICACION OXIDATIVA.
 40. FIBROPLASIA RETROLENTAL (Toxicidad del oxígeno).
 41. FOTO-OXIDACION de las PROTOPOFIRINAS.
 42. FUNCIONAMIENTO DE LA "NATURAL KILLER CELL ACTIVITY".
 43. GLOMERULONEFRITIS (S. Nefrótico de la enf. anti-membrana basal).
 44. HEMOCROMATOSIS IDIOPÁTICA.
 45. HEMORRAGIAS OCULARES.
 46. INCREMENTO DE LOS DAÑOS POR TRAUMATISMO CEREBRAL.
 47. INFLAMACION.
 48. ISQUEMIA CEREBRAL Y DAÑO VASCULAR HIPERTENSIVO.
 49. ISQUEMIA TISULAR (Hipoxia-Reoxigenación).
 50. KAWSHIORKOR.
 51. MALARIA.
 52. MEJORA DEL F. DE TOLERANCIA A LOS NITRITOS CON ANTIOXIDANTES.
 53. MIOCARDIOPATIAS (incluyendo la alcohólica y la de Keshan).
 54. MUERTE SUBITA CARDIACA. (en base a 6-14-53).
 55. MUTACIONES (daños en el DNA y alteraciones en la reparación).
 56. NEFROTOXICIDAD DE LOS AMINOGLUCOSIDOS.
 57. NEFROTOXICIDAD DE LOS METALES PESADOS (Cd, Hg, Pb, etc).
 58. NEUMOCONIOSIS POR POLVOS de MINERALES.
 59. OXIDACIONES BIOLÓGICAS.
 60. PEROXIDACION LISOSOMAL.
 61. PEROXIDACION LIPÍDICA E INTOXICACION DIGITÁLICA.
 62. PORFIRIAS.
 63. PREVENCIÓN DEL DISTRESS RESPIRATORIO DEL RECIEN NACIDO PREMATURO CON DEXAMETASONA.
 64. SÍNDROME DEL ACEITE TOXICO.
 65. SÍNDROME ATAXIA-TELANGIECTASIA.
 66. SÍNDROME DE BLOOM.
 67. SÍNDROME DE DOWN.
 68. SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON-SPRINZ.
 69. SÍNDROME DEL ALCOHOLISMO FETAL.
 70. SOBRECARGAS DE ALUMINIO.
 71. SOBRECARGA DIETETICA de HIERRO.
 72. PSORIASIS.
 73. TALASEMIAS.
 74. TOXICIDAD POR ADRIAMICINA.
 75. TOXICIDAD POR BENZANTRAQUINONAS, QUINONAS HETEROCICLICAS Y NAFTAQUINONAS.
 76. TOXICIDAD por la BLEOMICINA.
 77. TOXICIDAD por CISPLATINO.

78. TOXICIDAD por la HIDROXIDOPAMINA.
 79. TOXICIDAD POR EL PARACETAMOL.
 80. TOXICIDAD DEL OXÍGENO Y DEL OZONO.
 81. ULCERA PEPTICA.
 82. VARIACIONES HEMODINAMICAS POR LEUCOTRIENOS.
 83. VASCULITIS (por drogas, por virus de la hepatitis B).
 84. VATROGENIA QUE INDUCE PADECIMIENTOS FIBROSANTES.
-

Bibliografía

1. HULTGREN, H.N.; and GROVER, R.F.: Ciculatory y adaptation to high altitude. *Ann. Rev. Med.*: 19: 119-152. 1968.
2. HULTGREN, H.N.; and MARTICORENA, E.A.: High altitude pulmonary edema: Epidemiologic observations in Peru. *Chest.*: 74: 372-376. 1978.
3. HEATH, D.; and WILLIAMS, D.R.: Man at high altitude. Edimburgh. Churchill Livingtong.: 185-294. 1981.
4. WEST, J.B.: Man at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.*: 52: 1.393-1.399. 1982.
5. SUTTON, J.R.; PUGH, L.G.C.E.; and JONES, N.L.: Exercise at altitude. *Ann. Rev. Physiol.*: 45: 427-437. 1983.
6. WEST, J.B.: Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. *Science*: 223: 784-788. 1984.
7. ALEXANDER, J.K.; HARTLEY, L.H.; MODELSKI, M.; and GROVER, R.F.: Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3.100 m in altitude. *J. Appl. Physiol.*: 23: 849-854. 1967.
8. BALASUBRAMANIAN, Y.; BEHL, A.; DAS, G.S.; WADHWA, A.K.; MATHEW, O.P.; and HOON, R.S.: Effect of digoxin and diuretics om high altitude left ventricular dysfunction. *Circulation.*: 56: 1.180-. 1978.
9. LENFANT, C.; TORRANCE, J.D.; and REYNAFARJE, C.: Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: Mechanism and effect. *J. Appl. Physiol.*: 30: 625-. 1971.
10. EATON, J.W.; BREWER, G.J.; and GROVER, R.F.: Role of red cell 2, 3-diphosphoglycerate in adaptation of man to altitude. *J. Lab. Clin. Med.*: 73: 603-. 1969.
11. GROVER, R.F.; LUFCHANOWSKI, R.; and ALEXANDER, J.K.: Alterations in the coronary circulation of man following ascent to 3.100 m altitude. *J. Appl. Physiol.*: 41: 832-. 1976.
12. YOGEL, J.H.K.; WEAVER, W.F.; ROSE, R.L.; BLOUNT, S.G. Jr.; and GROVER, R.F.: Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10.150 feet (Leadville, Colorado), in Normal and Abnormal Pulmonary Circulation. Robert F. Grover (ed). S. Karger. A.G., Basel. Switzerland. pp:269. 1963.
13. PRYOR, R.; WEAVER, W.F.; and BLOUNT, S.G. Jr.: Electrocardiographic observation of 493 residents living at high altitude (10. 150 feet).*Am. J. Cardiol.*: 16: 494-. 1965.
14. SCOGGIN, C.H.; HYERS, T.M.; REEVES, J.T.; and GROVER, R.F.: High altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. *N. Engl. Med. J.*: 297: 1.269-. 1977.
15. HOUSTON, C.S.: Man at altitude. In *Sports Medicine*. Richard. H. Strauss. (ed) W.B. Saunders Company. Phyladelphia. London. Toronto. pp: 344-360. 1984.
16. BUSKIRK, E.R.; KOLLIAS, J.; AKEOS, A.F. et al.: Maximal performance at altitude and on return from altitude in conditioned runners. *J. Appl. Physiol.*: 23: 259-266. 1967.
17. FAULKNER, J.A.; KOLLIAS, J.; FAVOUR. C.B. et al.: Maximun aerobic capacity and running performance at altitude. *J. Appl. Physiol.*: 24: 685-691. 1.068.
18. PUGH. L.G.C.E.: Athletes at altitude. *J. Physiol.*: 192: 619-646. 1967.
19. SIME, F.; PEÑALOZA, D.; RUIZ, L. et al: Hypoxemia, pulmonary hyperten-sion, and low cardiac out-put in newcomers at low altitude. *J. Appl. Physiol.*: 36: 561-565. 1974.
20. FANTONE, J.C.; and WARD, P.A.: Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocytedependent inflammatory reactions. *Am. J. Pathol.*: 107: 397-418. 1982.
21. OSSANNA, P.J.; TEST, S.T.; MATHESON, N.R.; REGIANI, S.; and WEISS, S.J.: Oxidative regulation of neutrophil elastase - alpha - 1 - proteinase inhibitor inter-actions. *J. Clin. Invest.*: 77: 1939-1951. 1986.
22. SCHRAUFSTATTER, I.U.; HINSHAW, D.B.; HYSLOP, P.A.; SPRAGG, R.G.; and COCHRANE, C.G.: Oxidant injury of cells DNA strand-breaks active polyadenosine diphosphate-ribose polymerase and Tead to depletion of nicotinamide adenine dinucleotide. *J. Clin. In-*

- vest.: 77: 1.312-1.320. 1986.
23. KORYCKA-DAHL, M.; and RICHARDSON, T.: Initiation of oxidative changes in foods. Symposium: oxidative changes in milk. *J. Dairy Sci.* 63: 1.181-1.208. 1981.
 24. WALLING, Ch.: Fenton's Reagent Revisited. *Accounts of Chemical Research.* Vol: 8: 125-131. 1975.
 25. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C.: *Arch. Biochem. Biophys.* 246: 501-514. 1986.
 26. ARUOMA, O.I.; and HALLIWELL, B.: Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen in the presence of iron. Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? *Biochem. J.*, 241: 273-278. 1987.
 27. MOTOHASHI, N.; and MORI, I.: Superoxide dependent formation of hydroxyl radical catalyzed by transferrin. *F.E.B.S. Lett.* 157: 197-199. 1983.
 28. AMBRUSO, D.R.; and JOHNSTON, R.B. Jr.: Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by J. *Clin. Invest.* 67: 352-360. 1981.
 29. SADRZADEH, S.M.; GRAF, E.; PANTER, P.E., et al.: Hemoglobin. A biologic Fenton reagent. *J. Biol. Chem.*, 259: 1.435-1.456. 1984.
 30. THOMAS, C.E.; MOREHOUSE, L.A.; and AUST, S.D.: Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.*, 260: 3.275-3.280. 1985.
 31. GRISHAM, M.B.; and McCORD, J.M.: Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites. In *Physiology of Oxygen Radicals.* Taylor. A.E., Matalon. S., and Ward. P.A. (eds) *Clinical Physiology Series.* American Physiological Society. Bethesda. Maryland. pp: 1-18. 1986.
 32. HESS, M.L.; and MANSON, N.H.: Molecular oxygen: Friend and foe. The role of oxygen free radical system in the calcium paradox: the oxygen paradox, and ischemia / reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.*: 16: 969-985. 1984.
 33. GUARNIERI, C.; FLAMIGNI, F.; and CALDARERA.: Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12: 797-808. 1980.
 34. FREEMAN, B.A.; and CRAPO, J.D.: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest.*: 12: 797-808. 1982.
 35. BECKMAN, J.S.; and FREEMAN, B.A.: Antioxidant enzymes as mechanistic probes of oxygen-dependent toxicity. In *Physiology Series.* American Physiological Society. Maryland. p: 35-53. 1986.
 36. COHEN, G.; and HOCHSTEIN, P.: Glutathione peroxidase: The primary agent for the elimination of H₂ O₂ in erythrocytes. *Biochemistry.*: 2: 1.420-1.424. 1963.
 37. PORTER, W.L.: Recent Trends in Foods Applications of Antioxidants. In *Autoxidation in Food and Biological Systems.* Simic. M.G., and Karel. M., (eds). Plenum Press. New York and London. Chapter 19: p:195-385. 1980.
 38. JOHNSON, K.J.: Neutrophil-independent Oxygen Radical-Mediated Tissue Injury. In *Physiology of Oxygen Radicals.* Taylor. A.E. Matalon S. Ward. P.A. (eds). *Clinical Physiology Series.* American Physiological Society. Bethesda, Maryland, p: 151-162. 1986.
 39. FRIDOVICH, I.: Superoxide dismutase and the chemistry of hydrogen peroxide. In. Pryor. W.A. (ed): *Free radicals in biology.* Academic Press. New York: vol 1: 1.239-1.277. 1976.
 40. HABER, F.; and WEISS, J.: The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc. R. Soc. Lond. A.*: 147: 332-351. 1934.
 41. WILLSON, R.L.: Hydroxyl radicals and biological damage in vitro: with relevance in vivo?. In *Oxygen Free Radicals And Tissue Damage.* Ciba Foundation Symposium 65 (new Series). *Excerpta Medica.* Amsterdam. Oxford. New York. pp: 19-35. 1979.
 42. FRIDOVICH, I.: Superoxide and evolution. *Horiz. Biochem. Biophys.*: 1: 1-37. 1974.
 43. LENFANT, C.; and SULLIVAN, K.: Adaptation to high altitude. *n. Engl. J. Med.*: 284: 1.298-1.309. 1971.
 44. PUGH, L.G.C.E.: Cardiac output in muscular exercise at 5.800 m (19.000 ft). *J. Appl. Physiol.*: 19: 441-447. 1964.
 45. JACKSON, F.: The heart at high altitude. *Br. Heart J.*: 30: 291-194. 1968.
 46. MILLEDGE, J.S.: Electrocardiographic changes at high altitude. *Br. Heart. J.*: 25: 291-298. 1963.
 47. PUGH, L.G.C.E.; GILL, M.B.; LAHIRI, S., et al.: Muscular exercise at great altitudes. *J. Appl. Physiol.*: 19: 431-440. 1964.
 48. KANNER, J.; GERMAN, J.B.; and KINSELLA, J.E.: Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *C.R.C. Critical Reviews in Foods Science and nutrition.* Volume 25. Issue, pp: 317-364. 1987.
 49. CERUTTI, P.A.: Prooxidant States and Tumor Promotion. *Science.*: 227: 375-381. 1985.
 50. WILLSON, R.L.: Hydroxyl radicals and biological damage in vitro: with relevance in vivo?. In *Oxygen Free Radicals And Tissue Damage.* Ciba Foundation Symposium 65 (new Series). *Excerpta Medica.* Amsterdam. Oxford. New York. pp: 19-35. 1979.
 51. HAMBERG, M.; SVENSSON, J.; WAKABAYASHI, T.; and SAMUELSSON, B.: Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*: 71: 345-349. 1974.
 52. Van der OUDERAA, F.J.; BRYTENHEK, M.; NUGTEREN, D.H.; and Van DORP, J.: Purification and characterization of prostaglandin endoperoxide synthetase from sheep vesicular glands. *Biochem. Biophys. Act.* 478: 315-331. 1977.
 53. FREEMAN, B.A.; and CRAPO, J.D.: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest.*: 12: 797-808. 1982.
 54. FANTONE, J.C.; and WARD, P.A.: Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am. J. Pathol.*: 107: 397-418. 1982.
 55. OSSANNA, P.J.; TEST, S.T.; MATHESON, N.R.; REGIANI, S.; and WEISS, S.J.: Oxidative regulation of neutrophil elastase-alpha-1-proteinase inhibitor interactions. *J. Clin. Invest.*: 77:

- 1939-1951. 1986.
56. SCHRAUFSTATTER, I.U.; HINSHAW, D.B.; HYSLOP, P.A.; SPRAGG, R.G.; and COCHRANE, C.G.: Oxidant injury of cells DNA strand-breaks active polyadenosine diphosphate-ribose polymerase and lead to depletion of nicotinamide adenine dinucleotide. *J. Clin. Invest.*: 77: 1.312-1.320. 1986.
 57. HAMBERG, M.; and SAMUELSSON, B.: Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*: 71: 340-345. 1974.
 58. DEWHIRST, F.E.: Structure-activity relationships for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds. *Prostaglandins*: 20-209-215. 1980.
 59. SIEGEL, M.J.; McCONNELL, R.T.; ABRAHAMS, S.L.; PORTER, N.A.; and CUATRECASAS, P.: Regulation of arachidonate metabolism via lipoxygenase and cyclooxygenase by 12 HPETE, the product of human platelet lipoxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*: 89: 1.273-1.283. 1979.
 60. LANDS, W.E.W.; KULMACZ, R.J.; and MARSHALL, P.J.: Lipid peroxide actions in the regulation of prostaglandin Biosynthesis. In *Free Radicals in Biology*. Vol. 6. Chapter 2. Pryor. W.A., ed. Academic. Press. New York. 1982.
 61. SALMON, J.A.; SMITH, D.R.; FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; and VANE, J.: Further studies on the enzymatic conversion of prostaglandin endoperoxide into prostacyclin by porcine aorta microsomes. *Biochim. Biophys. Acta.*: 523: 250-262. 1978.
 62. de JONG, J.W.: Biochemistry of acutely ischemic myocardium. In Schaper. W. ed. *The Pathophysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam. Elsevier. North Holland Biomedical Press.: 719-750. 1979.
 63. REMME, W.J.; de JONG, J.W.; and VERDOUW, P.D.: Effects of pacing induced myocardial ischemia on hypoxanthine efflux human heart. *Am. J. Cardiol.*: 40: 55-62. 1977.
 64. HARTWICK, R.A.; KRSTULOVIC, A.M.; and BROWN, P.R.: Identification and quantification of nucleosides, bases and other U.V.-absorbing compounds in serum using reserved phase highperformance liquid chromatography. II. Evaluation of human sera. *J. Chromatogr.*: 186: 659-676. 1979.
 65. HARMSEN, E.; de JONG, J.W.; and SERRUYS, P.W.: Hypoxanthine production by ischemic heart demonstrated by high pressure liquid chromatography of blood purine, nucleosides and oxypurines. *Clin. Chim. Acta.*: 115: 73-84. 1981.
 66. BRAY, R.C.: Molybdenum iron-sulfur flavin hydroxylases and related enzymes, in *The Enzymes*, Vol. 12. Boyer, P.D., (ed), Academic Press. New York. pp: 300-315. 1976.
 67. McCORD, J.M.: Oxygen Free Radicals in Postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.*: 312: 159-163. 1985.
 68. CHAMBERS, D.E.; PARKS; PATTERSON, G., et al.: Xanthine-oxidase as a source of free radicals damage in myocardial ischemia. *J. Moll. Cell. Cardiol.*: 17: 145-152. 1985.
 69. Della CORTE, L.; and STRIPE, F.: The regulation of rat liver xanthine oxidase. Involvement of thiol group in the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) into oxidase (type O) and purification of the enzyme. *Biochem. J.*: 126: 739-745. 1972.
 70. ROY, R.S. and McCORD, J.M.: Superoxide and ischemia, conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. In: Greenwald, R.; Cohen, G. eds. *Oxy radicals and their scavenger systems*. Vol. 2. Cellular and Molecular aspects. New York. Elsevier Science. pp: 145-153. 1983.
 71. SINGAL, P.K.; BEAMISH, R.E.; and DHALLA. N.s.: Potencial oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*: 161: 391-401. 1983.
 72. SOUTHORN, P.A.; and POWIS, G.: Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin. Proc.*: 63: 381-389. 1988.
 73. JACOB, H.S.; and JANDL, J.H.: Effects of sulfhydryl inhibition on red blood cells. II. Glutathione in the regulation of the hexose monophosphate pathway. *J. Biol. Chem.*: 241: 4.243-4.250. 1966.
 74. COHEN, G.; and HOSCHSTEIN, P.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase and detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Science.*: 134: 1.756-1.757. 1961.
 75. HINO, Y.; ISHIO, S.; and MINAKAMI, S.: Glucose-6-phosphate oxidation pathway in rat liver microsomal vesicles. stimulation under oxidative stress. *Eur. J. Biol.*: 165: 195-199. 1987.
 76. ROMERO ALVIRA, D.; VILLALBA MARTÍN, Ma.P.; GÓMEZ BELLVER, Ma.J., et al.: Interés de los fármacos antioxidantes en la terapéutica actual. *Radicales Libres del oxígeno, antioxidantes y patología*. *Rev. Soc. Esp. Farm. Hosp.*: XIII-4: 317-327. 1989.
 77. PERNOLLET, M.G.; DETHE, H.; DELVA, P.; WAUQUIER, I., et al.: Inhibiteur circulant de la pompe Na⁺-K⁺ dans l'hypertension essentielle. *Arch. Mal. Coeur.*: 77: 1.283-1.287. 1984.
 78. LINDNER, A.; KENNY, M., and MEACHAM, A.J.: Effects of a circulating factor in patients with essential hypertension on intracellular free calcium in normal platelets. *N. Engl. J. Med.*: 316: 509-513. 1987.
 79. HELWING, H.P.; HOCHREIN, H., and HENNERSDORF, G.: Zur Wirkung von Vitamin E bei Digitalisintoxikation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak.*: 236: 220-221. 1969.
 80. HOCHREIN, H., and HELWING, H.P.: Klinische und experimentelle Befunde über einen kardialen Vitamin E-Effekt., en *Vitamine A.E. und K., Klinische und physiologisch-chemische Probleme*. H. Von Kress. (ed.), Blum. Stuttgart. new York. Schattauer. pp: 337-352. 1969.
 81. HELWING, H.P.; HOCHREIN, H., and HELWING, B.: Vitamine E in der Behandlung der

- Digitalisintoxikation. *Arzneim. Forsch.*: 21: 335-342. 1971.
82. MITCHELL, J.R.; NELSON, S.D.; THORGEIRSSON, S.S.; McMURTY, R.J., and DYBING, E.: Metabolic activation: biochemical basis for many drug-induced liver injuries. In Popper. H., Schaffner, F., (eds). *Progress in Liver Diseases*. Vol. 5. New York. Grune and Stratton. pp: 259-279. 1976.
83. ROMERO ALVIRA, D.; CALVO REBOLLAR, M; VILLALBA MARTÍN, M.P. et al.: Radicales libres y especies activadas del oxígeno. Química. Biología e implicaciones en Patología Médica. (Primera de tres partes). *An. Med. Intern.* (Madrid). 4-13º. 672-679. 1987.
84. HEFFNER, J.E., and REPINE, J.E.: Pulmonar y strategies of antioxidant defense. *Am. Rev. Respir. Dis.*: 140: 531-554. 1989.
85. FRAYSER, R.; HOUSTON, C.S.; GRAY, G., et al.: The response of the retinal circulation to altitude. *Arch. Intern. Med.*: 127: 708-711. 1971.
86. FRAYSER, R.; HOUSTON, C.S.; BRYAN, A.C., et. al.: Retinal hemorrhage at higt altitude. *N. Engl. J. Med.*: 282: 1.183-1.184. 1970
87. ROMERO ALVIRA, D.; VILLALBA MARTÍN, Ma. P.; MUR VILLACAMPA, M., et al.: Importancia de los antioxidantes en la alimentación humana. *Med. Clin. (Barc.)*: 94: 69-75. 1990.

