

## ARTICULO DE ACTUALIZACION

OXIDO NITRICO DE ILUSTRE DESCONOCIDO  
A MOTOR FISIOLÓGICO

## NITRIC OXIDE: A REVIEW

Univ. J. Mauricio Arce C. \*, Univ. Javier Mercado G.\*\*, Dr. Walter Hinojosa C.\*\*\*

## RESUMEN

En las últimas décadas el Óxido Nítrico ha pasado de ser un contaminante ambiental a una molécula implicada en múltiples funciones fisiológicas, actualmente se han multiplicado las investigaciones en torno a sus funciones.

El Óxido Nítrico juega un papel importante en la regulación de una serie de procesos fisiológicos como ser: el tono vasomotor, la motilidad intestinal, actúa como un neurotransmisor central y periférico, desempeña un papel fundamental en las funciones del sistema inmune y la fisiología de los procesos de agregación plaquetaria y leucocitaria.

Sus acciones fisiopatológicas incluyen un rol determinante en la génesis del Shock séptico, en el daño tisular resultado de la inflamación, en el envejecimiento mitocondrial, en el desarrollo de la artrosis y la artritis reumatoidea, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y en el daño producido por la isquemia miocárdica y cerebral.

Demostrando múltiples aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de varias patologías.

## Palabras clave

Óxido Nítrico. Sintetas. Daño tisular. Aplicación terapéutica

## ABSTRACT

In the last decades the Nitric Oxide has passed of being an environmental pollutant to a molecule implied in multiple physiologic functions, at the moment they have multiplied the investigations around its functions.

The Nitric Oxide plays an important role in the regulation of a series of physiologic processes as being: the vessel tone, the intestinal motility, act as a central and outlying neurotransmisor, it plays a fundamental part in the functions of the immune system and the physiology of the processes of plattetet and leucocitary aggregation.

Their physiopatologic actions include a decisive role in the genesis of the septic Shock, in the tissiue injury in the inflammation, in the mitochondrial aging, in the development of the artrosis and the reumatoid arthritis, degenerative illnesses of the central nervous system and in the injury taken place by the myocardial and brain ischemia.

Demonstrating multiple therapeutic applications in the treatment of several pathologies.

## Key words

Nitric oxide. Synthase. Tissue injury. Therapeutic applications

## INTRODUCCION

El óxido nítrico (NO) representa una de las 10 moléculas de menor tamaño halladas en la naturaleza y está compuesta por un solo átomo de nitrógeno y un solo átomo de oxígeno<sup>1-5</sup>.

Hace 20 años el Óxido Nítrico era solamente otra molécula tóxica en la interminable lista de contaminantes ambientales que se hallan en el humo del cigarrillo, en la combustión de los motores y el smog de las grandes ciudades, un destructor del ozono, un agente involucrado en el desarrollo del cáncer e incluso un precursor de la lluvia ácida. Este gas tenía en ese entonces una muy mala reputación y se desconocía cualquier efecto del mismo a nivel fisiológico<sup>1-12</sup>.

En la década pasada la reputación del NO fue cambiando paulatinamente de gas venenoso a la de

molécula implicada en una amplia gama de procesos orgánicos, llegando en 1992 a ser nombrada la molécula del año por la revista Science<sup>1</sup> gracias a más de 100 investigaciones<sup>1</sup> sobre el papel que desempeña; realizadas entre otros por Furchgott, Zawadzki, Moncada<sup>2</sup> Ignarro, Palmer y Tannenbaum<sup>2</sup> que hallaron pruebas de su actividad en la regulación de la presión arterial, la digestión, la actividad antimicrobiana del sistema inmune y como neurotransmisor a nivel central y periférico. Desde entonces el terreno de la investigación se ha expandido en las áreas de la fisiología, la fisiopatología y la genética, actualmente existen ya cientos de investigaciones sobre el NO las cuales demuestran que esta involucrado en muchísimos aspectos más; adicionalmente se han realizado investigaciones para la utilización del NO, múltiples !beradores del mismo y perpetuadores de su acción

\* Auxiliar de docencia de la Cátedra de Parasitología - Universidad mayor de San Andrés - UMSA

\*\* Auxiliar de investigación del Instituto Boliviano de Genética - Universidad mayor de San Andrés - UMSA

\*\*\* Jefe de la Cátedra de Fisiopatología de la Carrera de Medicina- Universidad Mayor de San Andrés UMSA, Jefe del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas

como propuestas terapéuticas que abarcan una diversa gama de posibilidades que van desde el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal y el edema de pulmón de altura, pasando por el tratamiento de la cardiopatía de origen coronario hasta el tratamiento de la disfunción eréctil.

El objeto de este artículo es realizar una revisión de los diferentes aspectos, históricos, fisiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos en los que esta implicada esta molécula.

## Historia

La historia de la investigación sobre los efectos fisiológicos del NO comienza en el año 1953 Furchgott trabajando en tejido aórtico de conejo demuestra contracción del mismo en respuesta a la estimulación con catecolaminas,<sup>4-5</sup> trabajos del mismo investigador en la década del 80 determinaron que esta respuesta inesperada se debía a la eliminación mecánica de células endoteliales del tejido en estudio.<sup>4-5-6-17</sup>

En 1979 estudios in vitro detectan al NO como un potente relajante vascular, antes de 1980 se pensaba que solo las bacterias eran capaces de producir NO junto a sus productos de degradación<sup>2</sup>.

En 1980 Furchgott y Zawadzki descubren una molécula biológica capaz de inducir relajación vascular, la cual era producida por el endotelio, denominándola Factor relajante derivado del endotelio (EDRF) término acuñado por Peter Cherry, colaborador de Furchgott<sup>5</sup>.

En 1986 Furchgott y simultáneamente Ignarro y col. Proponen que el EDRF era en realidad el NO un año después Palmer<sup>6</sup> y Moncada<sup>2</sup> proporcionan pruebas tangibles de que la propuesta de Ignarro y Furchgott era verdadera.

En el año 1988 Palmer y col. descubren que el NO era sintetizado a partir de la L arginina por efecto de una sintasa constitutiva del endotelio denominándola eNOS5, en el mismo año Jhon Hibbs y col. descubren la presencia en macrófagos de otra sintasa, esta vez inducible nombrada iNOS, dos años después Gathwaite y col. Detectan la existencia de una nueva sintasa de NO en neuronas del SNC denominándola nNOS<sup>2,5</sup>

Para 1992 la sociedad para el avance de la ciencia y la revista Science otorga el título de "la molécula del año" al NO por sus notables implicaciones fisiológicas<sup>1,7</sup>

Seis años después el Instituto Karolinska, concedió el "Premio Nobel de Medicina 1998" a Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murrad por sus

descubrimientos sobre las implicaciones del óxido nítrico (NO) como molécula señalizadora en el sistema cardiovascular.

## Propiedades químicas

El NO es un gas soluble en agua en un grado aproximadamente de 1 a 3 mmol, su molécula contiene un número impar de electrones cinco de nitrógeno y seis de oxígeno, la falta en la apareación de un electrón le da la propiedad de molécula reactiva<sup>3</sup> involucrando una serie de reacciones de tipo REDOX con distintas propiedades y reactividades que al comportarse como un radical libre tiene tendencia a reaccionar con otras moléculas que contengan electrones no apareados como el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y diversos metales como el hierro. Esta composición química favorece sus acciones fisiológicas y fisiopatológicas, como su inactivación biológica, disminuyendo su potencial toxicidad como radical libre<sup>3,9,11</sup>.

La concentración basal en sangre arterial es de 101 umol/L mientras que en sangre venosa es de 49 umol/L y en lecho pulmonar de 104 umol/L<sup>3,9,10-37-38</sup>, habiéndose demostrado en estudios realizados por Watanabe<sup>9</sup> que, en mujeres la concentración aumenta con la edad, mas no así en hombres, otros estudios detectaron que la concentración de NO es significativamente menor en personas desnutridas debido al bajo aporte del aminoácido arginina<sup>10</sup>, también se han detectado valores bajos en su producción en la hipercolesterinemia, la diabetes, la angina microvascular del síndrome X y en la hipertensión pulmonar.<sup>17</sup>

## Síntesis y metabolismo

La regulación de la síntesis endógena de NO depende de las enzimas productoras NOS las cuales están genéticamente codificadas<sup>15-26</sup>. El gen de la isoforma nNOS aparece localizado en el cromosoma número<sup>12</sup>, la isoforma eNOS corresponde al cromosoma 7 y finalmente la transcripción de la isoforma iNOS depende de un locus ubicado en el en el cromosoma<sup>17,18-26</sup>

La maquinaria enzimática necesaria para la síntesis del NO se encuentra en el citoplasma de las células que lo sintetizan<sup>12</sup>, se forma por la acción de la enzima citosólica NO sintasa. El calcio activa la eNOS y la nNOS mientras que la iNOS depende de muy bajas concentraciones de calcio intracelular, motivo por el cual se llegó a pensar en un comienzo que esta sintasa no era dependiente de calcio.

El sustrato es la arginina y los productos citrulina y NO. Figura N° 1

FIGURA Nº 1

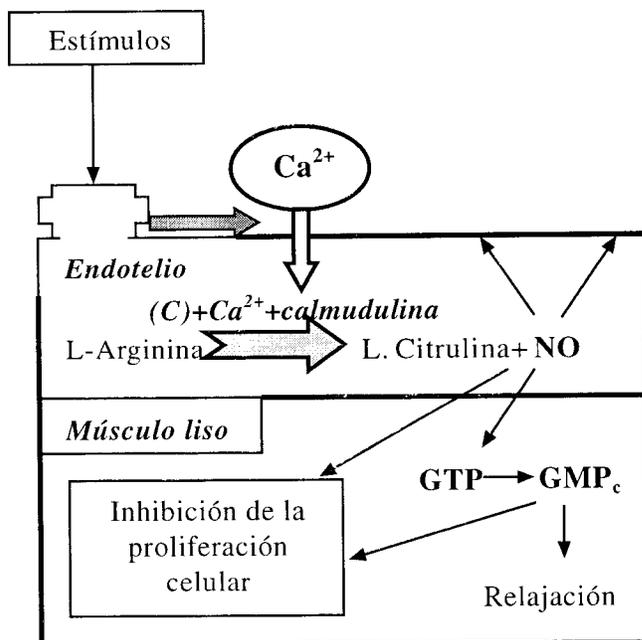


Fig. 1.- Síntesis y mecanismo de acción del NO.

(C):Cofactores; NO: Óxido nítrico;GTP: Guanosín trifosfato; GMP<sub>c</sub>: Guanosín monofosfato cíclico; Ca<sup>2+</sup>: Calcio

La NO sintasa cataliza la oxidación con cinco electrones de un nitrógeno de la arginina utilizando como cofactores el NADPH el FAD, el FMN, grupos Hem y la tetrahydrobiopterina.

El NO también se puede formar a partir del nitrito (NO<sub>2</sub>) derivado de vasodilatadores como la nitroglicerina y el nitroprusiato de sodio<sup>13</sup>

La liberación de NO se da a partir de múltiples tipos celulares y los estímulos para la misma son varios, dentro de los que podemos citar la acetilcolina, bradiquinina, nucleótidos de adenina, estrés deformante sobre el endotelio, aumento del flujo sanguíneo, sustancia P, trombina, histamina, serotonina y lipopolisacáridos bacterianos.<sup>14-17-31-73</sup>

Existe una constante liberación de NO por lo cual se mantiene una concentración basal; si se frena dicha liberación se observa una intensa vasoconstricción.

En los macrófagos y PMN la liberación es inducible ya que solo ellos presentan la iNOS que se activa después de un tiempo de latencia que oscila entre una a seis horas y cuyo efecto es detectable después de un tiempo prolongado tras de su síntesis.<sup>12</sup>

Un exceso en la producción endógena de NO estimulada por endotoxinas y citocinas como

interferón gamma, TNF<sub>α</sub>, e interleucinas producirá vasodilatación, hipotensión e hiporreactividad vascular.<sup>14</sup>

Una vez liberada la molécula de NO tiene una vida media que oscila entre los tres a diez segundos ya que reacciona con el O<sub>2</sub> y el O<sub>2</sub><sup>-</sup>, el producto de la reacción con este último es el peroxinitrito (ONOO)<sup>17</sup> que se descompone para formar el radical OH<sup>-</sup>, esta interacción con radicales libres favorecería su acción tóxica durante una producción exagerada.

La Hb y otras proteínas inactivan al NO ligándose fuertemente con él, produciendo nitrosil hemoglobina<sup>16</sup> la cual por procesos de oxidación da lugar a la metahemoglobina y esta a su vez es metabolizada por la Hb reductasa a Hb ferrosa.

En el cerebro el NO se sintetiza únicamente en las neuronas, el glutamato y el NMDA estimulan su síntesis determinando un aumento en la actividad celular al facilitarse la conducción de calcio a su interior como resultado de la apertura de los canales de calcio y el aumento en la síntesis de la nNOS la cual forma NO en segundos. A diferencia de otros sistemas en los que la inducción enzimática tiene un tiempo de latencia. Este calcio intracelular se une a una calmodulina formando un complejo que funciona como cofactor para la nNOS.<sup>12</sup>

**Sintasas de NO y sus efectos en diferentes sistemas**

La formación de NO a partir de el grupo guanidino nitrogenado de la L-arginina es catalizada por un grupo de enzimas denominadas NO sintasas (NOS). dos isoformas han sido descritas clásicamente: las NOS constitutivas: (eNOS) de origen endotelial, la (cNOS) distribuida en diversos tejidos y la nNOS de origen neuronal y las NOS inducibles de tipo macrófágico (iNOS), sin embargo las formas inducibles pueden ser constitutivas y las constitutivas pueden ser inducidas por diversos efectos fisiológicos<sup>57-73</sup>

Comunicaciones de Boveris et al<sup>19</sup> refieren el hallazgo de una óxido nítrico sintasa (mtNOS) reconocida en la membrana interna mitocondrial, la cual posiblemente estaría implicada en el proceso de envejecimiento mitocondrial.<sup>26</sup>

Algunos autores<sup>25-26</sup> postulan otra forma de nomenclatura de las sintasas en base a los tejidos en los cuales son expresadas, dividiéndolas en tres grandes grupos:

NOS tipo I que incluye la nNOS (SNC) y la nancNOS (Neuronas NANC)I, NOS-1 (encéfalo células endoteliales y neutrófilos)

NOS tipo II donde se encontrarían la NOS-2, macNOS (macrófagos), y la hepNOS (células de Kupffer)<sup>18</sup>.

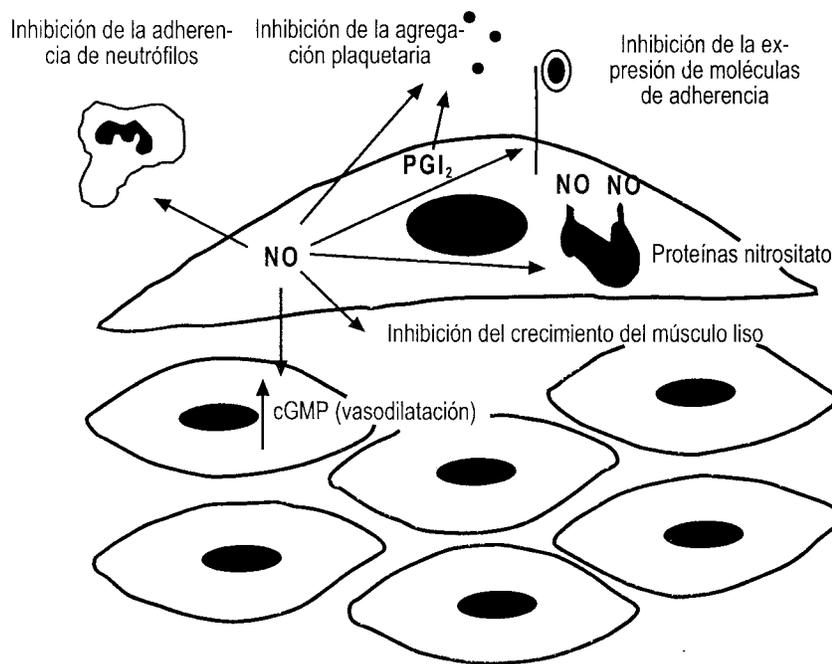
NOS tipo III que comprende a la eNOS (células endoteliales)

Para fines prácticos describiremos las acciones de la eNOS, iNOS y nNOS, sobre las cuales existe un mayor número de investigaciones.

eNOS.- Producida por el endotelio vascular, está regulada por la concentración de calcio intracelular. La eNOS es un monómero con un PM de 133 kd que está unido a la membrana celular por un puente ligado a la glicina N-terminal de dicha enzima, esta localización favorece una concentración alta de NO en la vecindad de la célula productora y sobre el músculo liso vascular, se ha establecido que en las venas la producción es menor que en las arterias<sup>21</sup>.

Las funciones del NO a nivel endotelial incluyen la vasodilatación, a causa de la relajación del músculo liso vascular, mediada por el sistema de la guanilil ciclasa (GMPc). Figura N° 2

**FIGURA N° 2**



**Fig. 2.- Función polifacética del óxido nítrico en la pared del vaso.**  
*Reproducción de Clínicas Cardiológicas (6)*

El NO una vez liberado en el torrente sanguíneo tiene la propiedad de ser una molécula muy lipofílica, lo que le permite entrar fácilmente al citoplasma de las células vecinas, una vez dentro activa la guanilato ciclasa, ligándose al hierro de su componente hem, los elevados niveles de la guanilato ciclasa inducen una reducción de la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  promoviendo la difusión extracelular del mismo, como también el secuestro de calcio dentro de depósitos intracelulares, esta disminución de las concentraciones de calcio intracelular es la responsable de la relajación del músculo liso vascular, la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición de la quimiotaxis de los PMN, otros efectos biológicos implican: efectos en la fisiología de los macrófagos, participando activamente en las propiedades antineoplásicas y antiinfecciosas de los mismos al favorecer el daño celular tras el estallido respiratorio que implica la interacción con compuestos bactericidas dependientes de oxígeno como por ejemplo el superóxido ( $O_2^-$ ).

Han sido descritos otros mecanismos dependientes de la activación del GMPc en pos de la relajación muscular lisa, estos son: La elevación del potasio intracelular que determina un estado de hiperpolarización en la fibra muscular lisa como también la activación de una proteinkinasa que desfosforila las proteínas de cadena ligera de la miosina<sup>3,17</sup>

Los fallos en la producción de NO a nivel endotelial están enmarcados en el concepto de disfunción endotelial relacionada con enfermedades como: hipertensión, envejecimiento vascular y aterosclerosis.<sup>6,69</sup>

Se ha descrito la acción del NO en la respuesta eréctil por estimulación sexual en el hombre precisamente a este nivel es donde actúa un inhibidor de la fosfodiesterasa (sildenafil), inhibiendo la degradación del segundo mensajero del NO el GMPc y perpetuando su acción.

Acción a nivel pulmonar.- A este nivel el NO regula la tensión vascular, según observaciones en respuesta a la concentración de oxígeno inspirado, la vasoconstricción hipóxica del lecho pulmonar puede involucrar un mecanismo de disminución de la síntesis de NO, esta teoría está apoyada por dos hallazgos importantes: a) la inhalación de NO revierte la vasoconstricción hipóxica y b) la inhibición de la sintasa de NO a este nivel reproduce o incrementa dicha vasoconstricción<sup>15-22-35-40</sup>. Sin embargo en un estudio realizado por Cynthia Beall y col.<sup>21</sup> en Aimaras bolivianos e individuos Tibetanos, se demuestra que la concentración de NO exhalado es mayor en ambos grupos con relación a individuos nativos de baja altitud, proponiendo que la mayor producción de NO actúa como un mecanismo de aclimatación a la baja tensión de oxígeno en grandes altitudes; en este mismo estudio se plantea que la

sintasa de NO poseería una estructura diferente la cual le permite funcionar en condiciones de hipoxia crónica.

En el tracto gastrointestinal.- El NO juega un importante rol en la fisiología a este nivel, las fuentes de NO incluyen: mastocitos, epitelio, músculo liso, plexos neurales, leucocitos residentes y anaerobios comensales por reducción del nitrato gástrico luminal y denitrificación, las acciones fisiológicas del NO a éste nivel incluyen: la adecuada perfusión de la mucosa por el lecho mesentérico, la coordinación del peristaltismo y la acción esfinteriana en respuesta al bolo alimenticio<sup>33</sup>, la cual está mediada por el sistema nervioso entérico de neuronas no adrenérgicas no colinérgicas (NANC).

También está implicado: en la regulación de la secreción de agua y electrolitos; la secreción de NO por células parietales en el estómago es uno de los factores protectores de la mucosa contra diversos estímulos como ingestión de cáusticos, isquemia y daño por isquemia/reperfusión al mantener una adecuada perfusión mucosa e inhibiendo la agregación plaquetaria en el lecho mesentérico.<sup>23</sup>

El NO liberado al existir infiltración de macrófagos al haber reacciones inflamatorias promueve la lesión de la mucosa intestinal pudiendo tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Crohn.<sup>23</sup>

Antiadhesión leucocitaria.- Hay evidencia de que el NO es un factor homeostático de la adhesión leucocitaria, en la microcirculación previniendo la degranulación de los mastocitos que al liberar mediadores como la histamina el PAF y los leucotrienos darían inicio a los procesos de rodamiento, adhesión y migración leucocitaria. El Ácido acetil salicílico promueve la liberación de NO por los neutrófilos a su vez hay evidencia de que las altas concentraciones de NO inhiben la producción de la citooxigenasa constitutiva.<sup>2-17-24</sup>, pudiendo ser este un mecanismo indirecto para la acción antiagregante del ASA.

NO en la hemostasia primaria.- La vasodilatación resultante de la liberación de NO sirve para conservar permeables a los vasos sanguíneos con un endotelio intacto. Esto no sucede en vasos sanguíneos lesionados, donde el endotelio está interrumpido en el sitio de la lesión y las plaquetas, por lo tanto, se agregan y producen vasoconstricción, además, recientemente se ha demostrado que las plaquetas son estructuras que también liberan óxido nítrico y se ha comprobado que éste inhibe la agregación plaquetaria ya que el NO regula la síntesis de proteínas de adhesión como la P-selectina y aumenta la concentración intraplaquetaria de GMPc que disminuye el  $Ca^{2+}$  intracelular de la plaqueta el cual es indispensable para el proceso de agregación. La

producción basal de NO se opone a la adhesión de plaquetas a fibras de colágeno y otras proteínas adhesivas.<sup>36</sup>

iNOS.- Durante condiciones fisiológicas esta isoforma no se encuentra activa en las células de mamíferos, pero cuando es inducida patológicamente por lipopolisacáridos bacterianos, interleucina 1, TNF-, Interferón - y el PAF2 ya sea individualmente o en combinación, se da inicio a la actividad de esta enzima. La iNOS es un dímero constituido por dos unidades de 131 kd y requiere calmodulina para su actividad<sup>25</sup>, en contraste con la nNOS liga calmodulina más fuertemente y no necesita adición exógena para desarrollar su actividad biológica total. La inducción de ésta sintasa involucra la transcripción de nuevo mRNA y la síntesis de una nueva proteína, por lo tanto su inducción requiere varias horas.

El NO producido en exceso por la activación de la iNOS actúa como un radical libre claramente tóxico, dañando la estructura de la membrana y el material genético, inhibiendo la síntesis de ADN y la producción de ATP por los agentes infecciosos, impidiendo el crecimiento, de hongos, bacterias y parásitos<sup>33</sup>, como por ejemplo la *Trichinella spiralis*<sup>32</sup>. También induce la apoptosis del macrófago una vez terminado el proceso de fagocitación.

La activación de la iNOS en un estudio realizado por Weiss y col<sup>34</sup> demuestra la acción nociva de los altos niveles de NO en pacientes afectados con malaria cerebral, la observación de estos autores de que el aumento de los niveles de NO en el líquido cefalorraquídeo está asociado con la mortalidad tiene dos posibles explicaciones: En primer lugar, el óxido nítrico, al causar vasodilatación, puede aumentar la perfusión cerebral al igual que la presión intracraneal.

En segundo término, el óxido nítrico puede dañar las neuronas por alteración del metabolismo energético celular.

En condiciones normales los condrocitos articulares no producen NO ni expresan la iNOS a menos que se estimulen con citocinas proinflamatorias como el TNF- y la interleucina 1; en estudios realizados por Farrell y col<sup>60</sup> se ha demostrado que el líquido sinovial de personas que cursan con artrosis o artritis reumatoidea poseen altas concentraciones de NO, esto debido a que los condrocitos artrósicos liberan altos valores de NO y expresan niveles altos de iNOS.<sup>61,62,63</sup>

El daño del NO a nivel articular está producido por: inhibición de la síntesis de colágeno y proteoglicanos<sup>64,65</sup>, activación de metaloproteasas<sup>66</sup>, incremento de la susceptibilidad al daño producido por otros radicales libres<sup>67</sup>, disminución de la expresión de interleucina receptora antagonista<sup>66</sup>, inhibición de la proliferación celular<sup>68</sup> e inducción de apoptosis.<sup>67</sup>

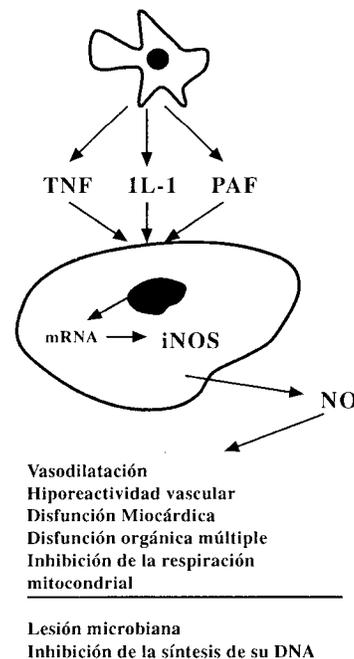
El NO aumenta durante la fase aguda del infarto de miocardio para descender treinta días posinfarto; esto se debe a que el tejido isquémico es infiltrado por neutrófilos que poseen la iNOS, liberando gran cantidad de NO el cual causa citotoxicidad en los miocardiocitos, actuando como radical libre que al reaccionar con otros compuestos como el O<sub>2</sub>- dañan su membrana celular además de inhibir la fosforilación de proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo la producción de energía por el miocardiocito y por lo tanto la eficiencia mecánica del corazón.

La iNOS también juega un rol importante en la fisiopatología del Shock séptico<sup>39</sup> Figura N° 3

FIGURA N° 3

Mecanismo de la inducción de la iNOS; con sus efectos en la progresión de un cuadro séptico: en el huésped y en el invasor.

Modificado de *New Horizons* (2)



nNOS.- Ésta isoforma está presente en el sistema nervioso central y periférico, es una enzima dependiente de calmodulina con un peso molecular de 166 kd. El NO se ha constituido en un importante neurotransmisor comportándose de manera inusual al ser un radical libre, pudiendo actuar en diversos blancos celulares a través del GMPc u otros factores no proteínicos.

El NO juega un papel clave en la morfogénesis del sistema nervioso y su plasticidad sináptica<sup>26-28</sup>. Además, juega un papel importante en el proceso de desarrollo de las conexiones neuronales; el desarrollo del sistema visual también puede ser dependiente de la activación del NO<sup>27</sup>. Además se ha sugerido que juega un papel prominente en el establecimiento de conexiones en el desarrollo y regeneración de las neuronas olfatorias.

Como neurotransmisor se lo ha implicado en la conducción de estímulos motores aferentes<sup>3-14</sup>, nociceptivos<sup>14-30</sup>, y como el neurotransmisor propio de las neuronas no adrenérgicas no colinérgicas (NANC).<sup>3-14-17</sup>

También juega un papel importante en los procesos de aprendizaje y de memoria a través de acúmulos neuronales productores de NO, ubicados en los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular<sup>14-17</sup>, así como en la base de la "potenciación a largo plazo" en la cual estímulos repetidos favorecen una respuesta neuronal de adaptación más rápida<sup>17</sup>

En el tejido nervioso sometido a hipoxia la nNOS aumenta su actividad<sup>65</sup> logrando así vasodilatación cerebral para compensar la misma, si esta condición persiste la nNOS se comporta como una sintasa inducible<sup>71</sup>, lo que contribuye al daño de las neuronas vecinas<sup>29</sup>

Se ha postulado también que el NO contribuye al daño neuronal en diversas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central como la enfermedad de Huntington, Parkinson, Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica.<sup>26</sup>

### Aplicaciones terapéuticas

Describiremos brevemente algunas de las posibles aplicaciones de la administración de óxido nítrico o de la inhibición en su producción y/o acción, en terapéutica tanto establecida como experimental.

En estudios realizados por Sartori y col<sup>41</sup> en animales, como por Scherrer<sup>42</sup> en humanos a los cuales les fue inducido edema agudo de pulmón mediante hipoxia, se ha demostrado que el NO inhalado produce disminución en la presión de la arteria pulmonar, mejorando la oxigenación arterial; No siendo útil en el tratamiento del edema ya establecido si no como una medida profiláctica eficaz<sup>41-42</sup>

Se ha utilizado ampliamente el NO inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal

en una concentración de 200 partes por millón disueltas en 10 litros de nitrógeno<sup>16, 20, 43, 44, 45, 46</sup>, como en la hipertensión pulmonar del paciente pediátrico postoperado<sup>16, 47, 52</sup>, con buenos resultados ya que por esta vía es un vasodilatador selectivo del lecho pulmonar.

En adultos con síndrome de distress respiratorio que presentan hipoxemia potencialmente fatal y refractaria a altas concentraciones de oxígeno, está indicada una administración de NO inhalado a corto plazo<sup>48, 49, 51</sup>

En pacientes con enfermedad pulmonar aguda como neumonía<sup>16</sup> puede mejorar la función pulmonar y reducir la necesidad de soporte ventilatorio adicional debiendo ser combinado con otro tipo de tratamiento para disminuir la intensa reacción inflamatoria<sup>50</sup>.

El NO se está utilizando en el tratamiento del síndrome de isquemia reperfusión mediante la utilización de compuestos donantes de NO administrados directamente en el sitio de la lesión para el reemplazo del NO disminuido a causa de la destrucción del endotelio, con el objeto de mantener una adecuada función hemostática<sup>53, 54</sup>, en estudios realizados con nitrosil albúmina la cual actúa como donante de NO de observa la disminución de la lesión en el músculo esquelético por el fenómeno de isquemia/reperfusión<sup>55</sup>.

Se ha descrito que la inhibición de la nNOS con hidrocloreuro de N-mono metil-L-arginina (LNMMMA)<sup>56</sup> en el SNC disminuye la intensidad del dolor de la cefalea crónica de tipo tensional<sup>30</sup>.

La inhibición de la producción de NO en animales con hipotensión refractaria por shock séptico, inactiva la iNOS, revirtiendo la vasodilatación sistémica, por consiguiente la respuesta a fármacos vasoconstrictores es mayor, la función cardíaca y pulmonar regresan a sus niveles de base, como también la perfusión coronaria revirtiéndose la depresión de los miocardiocitos producida por citoquinas y/o endotoxinas.<sup>56</sup>

En estudios clínicos realizados en humanos se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la acción del NO como el azul de metileno mejora las cifras tensionales en pacientes con shock séptico<sup>12</sup> aunque su manejo es todavía muy polémico<sup>39</sup>.

Existen perspectivas interesantes para el uso de la inhibición del NO en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoidea: el metotrexate inhibe la síntesis de la tetrahidrobiopterina cofactor esencial para la síntesis de NO en el condrocito, la tetraciclina inhibe la producción de NO en los condrocitos y macrófagos. También se ha establecido que el condroitinsulfato evita la apoptosis celular inducida por el NO.<sup>72-73</sup>

## REFERENCIAS

- 1 Editorial. The Molecule of the Year. *Science*; 1992; 258 : 1861-1865
- 2 Sszabó C. Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horizons*;1995; 3:2-32
- 3 Abraham E, Chernow B, Lamb J, Lindem P, Waxman K. 1993. Schoemaker: tratado de medicina crítica y terapia intensiva. Madrid ES: Ed. Panamericana
- 4 Dubravcic A. Óxido nítrico... ¿Noble o villano?. [www.indexmedico.com](http://www.indexmedico.com)
- 5 Furchgott R. El descubrimiento del factor de relajación de origen endotelial y su importancia en la identificación del óxido nítrico. *JAMA*; 1997; 6:3: 123-126
- 6 Harrison D. Control endotelial de la vasomoción y la producción de óxido nítrico:un blanco potencial para el tratamiento de factores de riesgo. *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica*; 1996; 1:1-15
- 7 Fink M. Nitric oxide: a status update for critical care practitioners. *New Horizons*; 1995; 3:1
- 8 Stamler J, Singel D, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*;1992;258:1898-1902
- 9 Watanabe T, Akasbita M, Toba K, Kozaki K, Eto M, Sugimoto N, Kiuchi T, Hashimoto M, Shirakawa W, Ouchi Y. Influence of sex and age on serum nitrite/nitrate concentration in healthy subjects. *Clinics Chimica Acta*; 2000; 301: 169-179
- 10 Alvarez C, Essensfeld E, Óxido nítrico y desnutrición. Órgano oficial de la Sociedad Venezolana Interna. ••
- 11 Hernandez R. El óxido nítrico: radical libre con efecto pro y anti tumoral. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)*;1996; 42:1: 31-36
- 12 Barrios A, Raffan F. Óxido nítrico: una aproximación a su utilidad clínica. *Rev. Col. Anest*; 1994; 22:1:33-39
- 13 Murray R, Mayes P, Graner D, Rodwell W. 1997. *Bioquímica de Harper*. México D.F.:Ed El Manual Moderno
- 14 Rovira I. Óxido nítrico. *Rev Esp Anesthesiol. Reanim*; 1995; 42:1:15-23
- 15 Chida M, Tanita T, Shigefumi F, Katayama M. The effects of nitric oxide donor on the change of oxygen saturation at high altitude. *Japanese Journal of Mountain. Medicine*; 1996:16:85-88
- 16 Álvarez L, Moran A, Reviejo K, Murguialdai A, Jiméñz A, Gonzales R. Óxido nítrico : teoría y práctica. *Canarias Pediátrica*; 1999; 22:2:27-32
- 17 Zarco P. 1996. Bases moleculares de la cardiología clínica. Madrid, Es. Ed Panamericana
- 18 Pastor C, Billiar T. Regulation and functions of nitric oxide in the liver in sepsis and inflamation. *New Horizons*; 1995:3:1:65-72
- 19 Boveris A, Ccsta L, Junqueira V. Envejecimiento mitocondrial: la teoría del envejecimiento mitocondrial por radicales libres de oxígeno y nitrógeno. *Ciencia e Investigación*; 2000:Ene-jun
- 20 Kinsella J, Walsh W, Bose C, Gertsman D, Labella J, Sardesai S, Walsh M, McCaffrey M, Comfield D, Bhutani V, Cutter G, Baier M, Abman S. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *LANCET* ;1999; 354 : 25:1061-1065
- 21 Beall C, Laskowski D, Strohl K, Soria R, Villena M, Vargas E, Alarcón A, Gonzales C, Erzurum S. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers: Populations leaving at high altitudes have an adaptive mechanism to offset hypoxia. *Nature*; 2001; 414:Nov:411-412
- 22 Constanzo L. 2000. *Fisiología*. México D.F.: Ed. Mc Graw Hill-Interamericana
- 23 Salzman A. Nitric oxide in the gut. *New Horizons*;1995; 3:1:33-45
- 24 Kanwar S, Kubes P. Nitric oxide is an antiadhesive molecule for leukocytes . *New Horizons*;1995; 3:1:93-104
- 25 Sabiston D, Lierly K. 1999. *Tratado de patología quirúrgica*. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana
- 26 Rodrigo J, Alonso D, Fernandez A, Serrano J, López J, Encinas J, Fernadez P, Castro S, Peinado M, Pedroza j, Richard A, Murillo M, Santacana M, Bentura M, Uttenhal L. El óxido nítrico: síntesis, neuroprotección y neurotoxicidad. *Anales del sistema Sanitario de Navarra*; 2001
- 27 Berne R, Levy M. 1998. *Fisiología*. Madrid, Es: Harcourt Brace
- 28 Yermolaieva O, Brot† N, Weissbach H., Heinemann S, Hoshi T. Reactive oxygen species and nitric oxide mediate plasticity of neuronal calcium signaling. *PNAS*; 2000; 97:1: 448-453
- 29 Dawson T, Dawson V. ADP ribosylation as a mechanism for the action of nitric oxide in the nervous system. *New Horizons* ; 1995; 3:1:86-91
- 30 Ashina M, Lassen L, Bendtsten L, Jensen R, Olesen J. Efecto de la inhibición de la sintasa del óxido nítrico sobre la cefalea crónica de tipo tensional: ensayo aleatorio cruzado. *LANCET*;1999; 31:6:343-346
- 31 Oliveri R. 1999. *Insuficiencia cardiaca*. Madrid, Es: Ed. Panamericana
- 32 Wandurska E, Wisniewska J. Release of nitric oxide during experimental trichinellosis in mice. *Circulation*; 2002; 105:25:30-32
- 33 Martin J. Óxido nítrico: importancia biológica. *CM Publicación Médica*; 1996; 9: 1:
- 34 Weiss G, Thuma PE, Biemba G. Los niveles elevados de óxido nítrico en líquido cefalorraquídeo están relacionados con la mortalidad en niños que presentan malaria cerebral. *The Journal of Infectious Diseases*; 1998; 177:1064-1068

- 35 Duplain H, Sartori C, Lepori M. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema. role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jul;162(1):221-224
- 36 Ruiz A, Calzadilla A, Sanjurjo V, Chacón R. El papel de óxido nítrico en la hemodinámica, hemostasia e inflamación. *Rev Cubana Estomatol*;1997; 34:2::84-86
- 37 Sastry K, Modgal R, Mohan J, Tyagi J, Rao G. Spectrophotometric determination of serum nitrite and nitrate by copper-cadmium alloy. *Anal Biochem*; 2002; 306:1:79-82
- 38 Teerlink T, Nijveldt R, Jong S, Vanleeuwen P. Determination of arginine asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high performance liquid chromatography. *Anal Biochem*; 2002; 303:2:131
- 39 Mena V, Riverón R. Óxido nítrico /sepsis.controversias en su metabolismo, funciones y utilización. *Rev Cubana Pediatr*; 1999; 714:238-244
- 40 Sprague R, Thiernemann C, Vane J. Endogenous endothelium derived relaxing factor opposes hypoxic pulmonary vasoconstriction and supports blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 1992; 89:8711-8715
- 41 Duplain H, Sartori C, Lepori M, Gu Y, Hummler E, Nicod P, Smithies O, Maeda N, Peterson K, Scherrer U. Endothelial nitric oxide synthase deficiency is associated with exaggerated hypoxia induced pulmonary fluid accumulation in mice, Presented in part at the 1999 International Conference of the American Thoracic Society, San Diego, April 23-28, 1999
- 42 Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger G, Fikre A, Ballmer P, Nicod P, Bartsch P. Inhaled nitric oxide for high altitude pulmonary edema. *NEJM*;1996; 334:16:624-629
- 43 Shann F. 1998. *Drug Doses.* Parkville Victoria, Australia
- 44 The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *LANCET*; 1999; 354:25:1066-1071
- 45 Silva T, Gallard L. Consideraciones sobre la administración y monitorización de óxido nítrico inhalado. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*; 2000; 47:3:137
- 46 Neidecker J. Hipertensión pulmonar: el papel del óxido nítrico en adultos. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*; 2001; 48:10:457-459
- 47 Miller O. Postoperative nitric oxide: Correspondence. *LANCET*; 2001; 357: 17:591-592
- 48 Pacin J. 2000. *Terapia Intensiva.* Bs. Aires Arg: Ed. Panamericana
- 49 Carey C, Lee H, Woeltje K. 2000. *Manual Washington de Terapéutica médica,* Barcelona Es: Ed. Masson
- 50 Cioffi W, Ogura H. Inhaled nitric oxide in acute lung disease. *New Horizons*; 1995; 3:1:73-85
- 51 Dorado A, Revilla J Radicales libres de oxígeno y distress respiratorio. *Rev Cubana Pediatr*; 2000; 723:214-219
- 52 Brooke M, Mayer J, Lingnau W, Hinder F, Traber L, Traber D. Use of nitric oxide synthase inhibitors in animal models of sepsis. *New Horizons*; 1995; 3:1:123-138
- 53 Diaz S, Garruti I, Cruz P, Galan A, Fuentes J, Fernandez I. Mejoría de la hipoxemia en un síndrome hepatopulmonar tras trasplante hepático mediante la utilización de óxido nítrico inhalado. *Rev Esp. Anesthesiol. Reanim*; 2001; 48:340-343
- 54 Lefer D. Myocardial protective actions of nitric oxide donors after myocardial ischemia and reperfusion. *New Horizons*; 1995;3:1:105-112
- 55 Gemma A, Figtree B, Ying-qing L, Webb C, Collins P. Raloxifen acutely relaxes rabbit coronary arteries in vitro by an estrogen receptor dependent and nitric oxide dependent mechanism. *Circulation*; 1999; 100:1095-1101
- 56 Hallstrom S, Gasser H, Neumayer C, Fugl A, Nanobashbili J, Jakubowski A, Hukischlag G, Malinski T. S-nitroso human serum albumin treatment reduces ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle via nitric oxide release. Department of Chemistry and Biochemistry, Ohio University, Athens OH.
- 57 Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
- 58 Drapier J, Hibbs J Differentiation of murine macrophages to express non-specific cytotoxicity for tumor results in L-arginine-dependent inhibition of mitochondrial iron-sulfur enzymes in the macrophage effector cells. *J Immunol* 1988; 140: 2829.
- 59 Rubanyi G, Ho E, Cantor E, Lumma W, Botelho L Cytoprotective function of nitric oxide: inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 1392.
- 60 Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM, Moncada S Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1219-1222.
- 61 Amin AR, Di-Cesare PE, Vyas P et al The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1995; 182: 2097-2102.
- 62 Charles I, Palmer R, Hickery M et al Cloning, characterization, and expression of a cDNA encoding an inducible nitric oxide synthase from the human chondrocyte. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11419.

- 63 Maier R, Bilbe G, Rediske J, Lotz M Inducible nitric oxide synthase from human articular chondrocytes: cDNA cloning and analysis of mRNA expression. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1208: 145.
- 64 Cao M, Westerhausen-Larson A, Niyibizi C, Kavalkovich K, Georgescu H, Rizzo C Nitric oxide inhibits the synthesis of type-II collagen without altering Co12A1 mRNA abundance: prolyl hydroxylase as a possible target. *Biochem J* 1997; 324: 305-310.
- 65 Taskiran D, Stefanovic-Racic M, Georgescu H, Evans C Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by IL-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 142-148.
- 66 Murrell G, Jang D, Williams R Nitric oxide activates metalloproteases enzymes in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 206: 15-21.
- 67 Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol* 1995; 146: 75-85.
- 68 López Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, González Fernández F, Casado S. Endothelial dysfunction: a global response. *Rev Esp Cardiol* 1998, 51 (Supl 6): 18-22.
- 69 Schöneich C, Dillinger U, von Bruchhausen F, Asmus KD Oxidation of polyunsaturated fatty acids and lipids through thiyl and sulfonyl radicals: reaction kinetics, and influence of oxygen and structure of thiyl radicals. *Arch Biochem Biophys* 1992; 292: 456-467.
- 70 Zhang ZG, Chopp M, Zaloga C, Pollock JS, Förstermann U. Cerebral endothelial nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993; 24: 2016-2022.
- 71 Moro MA, De Alba J, Leza JC, Lorenzo P, Fernández AP, Bentura ML et al. Neuronal expression of inducible nitric oxide synthase after oxygen and glucose deprivation in rat forebrain slices. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 445-456.
- 72 Reveliere D, Mentz F, Merle-Beral H, Chevalier X Mechanisms of cell death of articular rabbit chondrocytes induced by nitric oxide and protecting effect of chondroitin 4/6 sulfate. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (Supl): 50.
- 73 Hinojosa W. Óxido nítrico. ¿Amigo o enemigo ?. Policopiado de la Cátedra de Fisiopatología Facultad de Medicina UMSA;1998