

ÓXIDO NÍTRICO: LA DIVERSIDAD DE SUS EFECTOS SISTÉMICOS

AUTORES: Dra. Rosario Marcía Díaz Díaz*, Sandra Jimena Mejía Medrano**, Octavio Julio Huerta de Mora** y Edwin Adolfo Huerta Acha**

*Médico general, **Estudiantes de 5º año de la carrera de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón

RESUMEN

El óxido nítrico (NO), un gas con características dañinas para la atmósfera. En el organismo es considerado el vasodilatador más potente y presenta una diversidad de efectos beneficiosos tanto en el campo cardiovascular como en la neurología, inmunología, gastrointestinal, pulmonar, genitourinario y otras ramas de la medicina. Con el siguiente artículo pretendemos dar un resumen de la bioquímica, formación, regulación y relevancia clínica del NO. Además del éxito demostrado en muchas áreas de la medicina especialmente por sus efectos vasodilatadores.

PALABRAS CLAVE: Óxido nítrico, diversidad, vasodilatación.

ABSTRACT

Nitric oxide (NO), a gas with harmful characteristics to the atmosphere. Is considered the most potent vasodilator in the body and has many beneficial effects in the cardiovascular field as in neurology, immunology, gastrointestinal, lung, genitourinary and other branches of medicine. With the following article intend to give a summary of biochemistry, training, and regulatory as well as the clinical relevance of NO. In addition to the demonstrated success in many overhead medicine especially its effects vasodilators.

KEY WORDS: Nitric oxide, diversity, vasodilatation.

El óxido nítrico (NO) inicialmente fue conocido como un contaminante atmosférico¹, ya que se produce durante la combustión de la gasolina lo que origina la formación del "smog", y la lluvia ácida con la consiguiente degradación de la capa de ozono.

En nuestro organismo el NO se produce por varias células a partir del precursor L-arginina y es sorprendente pensar que una molécula con esas características dañinas pueda tener una extensa gama de funciones beneficiosas en nuestro organismo, especialmente por sus efectos vasodilatadores. Es muy útil en la hipertensión arterial, disfunción eréctil, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), enfermedad de Alzheimer y Parkinson; además de ser citotóxico también tiene actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria que previene la formación de trombos^{4,5,22}.

Desarrollo

HISTORIA

La historia del descubrimiento del NO es relativamente nueva los estudios datan de finales del siglo IX y principios del siglo XX. En 1980 se identificó un "factor relajante del endotelio" que participa en el mantenimiento del tono muscular de los vasos sanguíneos

y por tanto, en la regulación de la presión sanguínea. Años después se demostró que este factor es el NO y las células lo sintetizan a partir del aminoácido L-arginina. En 1992 fue reconocida la enorme importancia del descubrimiento del NO, cuando fue nominada como la "molécula del año" por la revista *Science*².

Las investigaciones sobre el NO en fisiología humana se iniciaron con el papel de la regulación de la presión sanguínea, los descubridores de este mecanismo los doctores Ignarro, Furchgott y Murad quienes obtuvieron el premio Nobel de Medicina en 1998³. Los mismos que demostraron que existía un sinnúmero de acciones fisiológicas, bioquímicas y patológicas en las que actuaba directa e indirectamente³.

Otros investigadores descubrieron que los macrófagos producían NO después de detectar agentes patógenos, y así eliminar las células infectadas. Las investigaciones sobre las acciones del NO sobre el sistema cardiovascular y en la respuesta inmune se desarrollaron casi simultáneamente, y poco después se inicio el estudio fisiológico en diversos sistemas biológicos como en el sistema nervioso (hipocampo, área olfativa, área visual) digestivo, pulmonar^{4,5}...

PROPIEDADES QUÍMICAS DEL ÓXIDO NÍTRICO

El NO es un gas inodoro e incoloro que se forma por la unión de dos átomos uno de nitrógeno (N) y otro de oxígeno (O). La combinación del NO con superóxidos produce otros radicales, entre ellos el peroxinitrato, dióxido de nitrógeno o hidróxilos, que tienen la capacidad de lesionar las células diana; por el contrario, el NO puede suministrar un mecanismo de "desintoxicación" de los otros radicales^{6,7,8}. El NO es una molécula pequeña y neutra lo cual le permite difundirse libremente a través de las membranas celulares.

Formación del NO a partir del L-arginina

Prácticamente todas las células tienen la capacidad de sintetizar NO a partir del aminoácido L-arginina con la ayuda de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS siglas del inglés *nitric oxide syntetasa*). El proceso es complejo y requiere la participación de un agente reductor el NADPH (dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato), también de cofactores: dinucleótido de flavina y adenina (FAD), mononucleótido de flavina y adenina (FMN), tetrahydrobiopterina (H4B) y hierro protoporfirina IX (hemo) y son dependientes de calcio⁹ (Fig. 1).

La actividad del NOS está regulada por la arginina, oxígeno, calcio y otras sustancias necesarias para la síntesis del NO, esta regulación es de suma importancia ya que el exceso en la producción o síntesis del NO puede conducir al mal funcionamiento e incluso llegar a la muerte.

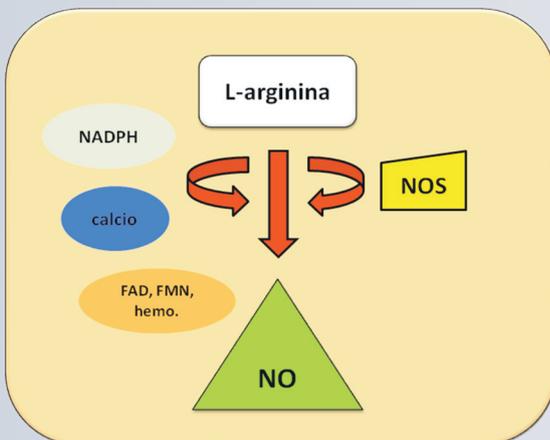


Figura 1. Síntesis del NO

En las células se han identificado 3 isoformas de la NO, dos de ellas, la endotelial y la neuronal, están presentes en las células en todo momento y por ello se denominan formas constitutivas (cNOS). La tercera forma es inducible (iNOS) y se expresa como respues-

ta a diferentes estímulos. Por ejemplo, la pequeña cantidad de NO liberada en la terminación nerviosa actúa como un neurotransmisor, al regular procesos como la relajación esfinteriana en el tracto gastrointestinal o la neurotransmisión en el sistema nervioso central (SNC)^{8,9,10}.

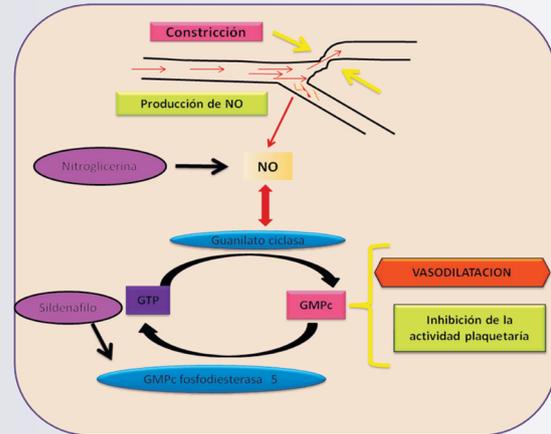


Figura 2. El NO evita la constricción vascular.

Formación del NO a partir de nitritos

Recientemente, se ha descubierto que el NO también puede derivar de fuentes que no son las NOS. Se sabe desde hace algún tiempo que bacterias de la cavidad bucal reducen el nitrato (NO_3^-) de la dieta a nitritos (NO_2^-), de una forma similar a las bacterias en la orina infectada, utilizando la enzima nitrato reductasa^{11,12}. En la hipertensión arterial se sabe que existe una baja producción de NO para lo cual se utiliza nitroglicerina ya que este medicamento produce un aumento en la concentración de NO¹¹ (Fig. 2).

Esta formación independiente de la vía del NOS desempeña un papel importante en las lesiones por isquemia/reperfusión en el músculo cardíaco¹³.

El NO en el sistema vascular

El NO se sintetiza en el endotelio vascular y lo hace en respuesta a los estímulos de sustancias que circulan en la sangre o cuando la presión sanguínea se eleva y se genera señales en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, esto hace que se inicie la síntesis del NO. Esto sucede de la siguiente manera: el NO se une a la enzima guanilato ciclasa y la activa. Esta enzima cataliza la formación de GMP cíclico (GMPc) a partir de GTP que actúa induciendo la vasodilatación. El resultado de la entrada de NO es, por tanto, la síntesis del mensajero intracelular GMPc. En las mismas células el exceso de GMPc es transformado en GMP por

otra enzima, la GMPc fosfodiesterasa (Fig. 2).

Puesto que el NO tiene una vida media corta, es necesario un aporte continuo por parte de las células como respuesta del flujo sanguíneo sobre la pared arterial. Una vez producido, este gas se transmite a la parte muscular de la arteria y la relaja y, con ello, produce su dilatación.

Aunque la mayoría de las acciones del NO sean locales, esta molécula aún posee la capacidad de emigrar rápidamente a los lugares donde se encuentran las moléculas diana, frecuentemente en células adyacentes. Por ejemplo, el NO derivado del endotelio relaja el músculo liso adyacente, y el derivado de los leucocitos extermina los organismos fagocitados. Por lo tanto, el NO debe atravesar las membranas. Aquí, el NO es de nuevo único en esta función¹⁴.

La importancia del NO endotelial no se limita únicamente a su papel vasodilatador. El NO previene la agregación y adherencia plaquetaria, así como también la agregación neutrofílica en el endotelio normal, también en la permeabilidad endotelial y en la supresión de la proliferación del músculo liso subyacente. Esta función se pierde tras el daño o pérdida endotelial, situaciones asociadas a la hiperplasia intimal y proliferación del músculo liso como parte del proceso de reparación que se sigue en los procedimientos de cirugía vascular^{15,16}.

PAPEL QUE DESEMPEÑA EL NO EN EL ORGANISMO

En el tracto gastrointestinal (TGI), el NO liberado por las neuronas en el plexo mientérico da como resultado la relajación del músculo liso intestinal. Estas acciones parecen ser especialmente importantes en la zona esfinteriana: el píloro, el esfínter esofagagástrico y el de Oddi. Se demostró que los niños con estenosis pilórica presentaban neuronas mioentéricas deficientes en cNOS en el píloro^{17,18}. La deficiencia del cNOS condujo, aparentemente, a la hipertrofia y contracción tónica del músculo. Un mecanismo similar puede ser la base de algunas alteraciones observadas en la acalasia. Numerosos estudios en el TGI caracterizan el NO como regulador de la motilidad intestinal. Estas importantes observaciones permitieron realizar avances considerables en el entendimiento de los trastornos de la motilidad intestinal y, quizá, conduzcan a tratamientos clínicos específicos.

Un papel importante del NO como neurotransmisor en la periferia es la erección del pene. La im-

tencia masculina causada por estados de deficiencia de NO, se puede tratar con el suministro del NO, o mediante el sildenafil que inhibe la degradación del GMPc lo que aumenta la NO y por consiguiente la vasodilatación en los cuerpos cavernosos (Fig. 2). Por el contrario, puede utilizarse el bloqueo de la actividad de la cNOS para revertir el priapismo^{19,20}.

En el sistema nervioso el NO actúa como neuromodulador, interviene tanto en la memoria y aprendizaje, ciclo vigilia/sueño, y en prevenir enfermedades como el Alzheimer, y el Parkinson²¹.

Existen condiciones en las cuales es más beneficioso el aumento del NO y otras en las que su inhibición selectiva es lo más adecuado. Hay evidencias de que la terapia inhalatoria con gas NO, en bajas dosis, es

	Enfermedad	Mecanismo
Beneficio	Infección Sepsis/endotoxemia	Muerte microbiana Citoprotección
Perjuicio	Shock séptico Vasodilatación excesiva Inflamación crónica	Vasodilatación excesiva Daño tisular Daño tisular, ¿carcinogénesis?

Tabla 1. Perjuicios y beneficios del NO

eficaz para reducir selectivamente la presión vascular pulmonar en poblaciones pediátricas y en el síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA)²².

El NO también cumple papeles reguladores en la función renal normal, como mediador de la función secretora endocrina normal y como relajador del músculo liso durante el embarazo.

El NO en el deporte

Como hemos mencionado el NO aumenta la vasodilatación a todos los niveles celulares, por tanto es sumamente importante en el ejercicio físico tanto para aumentar su rendimiento como para incrementar la capacidad de aportes de nutrientes, la recuperación del músculo y el aumento de su capacidad de crecimiento. Esto hace que tenga un aspecto muy importante en el campo del culturismo, incluso existen fármacos que producen un aumento del NO y por consiguiente la producción de las características que mencionamos²³.

PRODUCCIÓN EXCESIVA DEL NO

Una producción excesiva de NO provoca la relajación de las arterias y una presión sanguínea excesivamente baja. Esta situación no es grave para una persona sana,

pero resulta crítica en enfermos que han entrado en shock séptico^{11,22} (Tabla 1).

Los efectos tóxicos de una producción excesiva de NO se deben, o bien a la acción directa del NO sobre las proteínas o el ADN, o bien a la combinación del NO con otros radicales (por ejemplo el ion O₂⁻). Para evitar estos efectos las células disponen de dos mecanismos de regulación:

1. Controlar la producción de óxido nítrico a través de las enzimas que catalizan su síntesis (NOS) para que se forme sólo la cantidad que se necesita en un momento determinado.

2. En caso de que se produzca más del necesario, minimizar sus efectos sobre los componentes celulares desplegando diferentes sistemas antioxidantes.

En condiciones fisiológicas la producción de NO se encuentra perfectamente controlada. Sólo se produce la cantidad de NO necesaria en cada momento para conseguir los efectos esperados.

Conclusión

El NO se sintetiza por múltiples células en el organismo con la ayuda de la enzima NOS y es muy importante especialmente por sus efectos vasodilatadores e inmunológicos y otras funciones que mencionamos anteriormente. Es asombroso pensar que esta pequeña molécula a la vez tan perjudicial para el ambiente, pueda ofrecernos nuevas opciones terapéuticas que en un futuro no muy lejano se puedan implementar en muchas áreas de la medicina.

Referencias

- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 542-526.
- Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1861.
- Ferrer D, MD, Fonseca C, MD. Importancia Biológica y Participación en algunas Funciones Cardiovasculares y Hematológicas. *Medisan* 2(3):45-53, 1998.
- Lira V, Arredondo R, Oxido nítrico: un héroe disfrazado de villano, revista Elementos: ciencia y cultura, 2004, vol.11, numero 053, pp.11-17.
- Barbosa M., Óxido nítrico: un campo abierto para la angiología y la cirugía vascular, *ANGIOLOGÍA* 2002; 54 (6): 472-491
- Stamler J, Singler D. "Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms", *Science*, vol.258, 1992, pp.1898-1902.
- Cho HJ, Xie Q, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, et al. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med* 1992; 176: 599-604. Disponible en :www.solociencia.com/quimica/06071709.htm
- Feldman PL, Griffith OW, Stuehr DJ. The surprising life of nitric oxide. *Chem Eng News* 1993; 71: 26-39.
- Nathan CF. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051-64.
- McDonald LJ, Moss J. Stimulation by nitric oxide of a NAD linkage to glyceraldehyde-3- phosphate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 6238-41.
- Weitzberg E, Lundberg JNO. Nonenzymatic nitric oxide production in humans. *Nitric Oxide Biol Chem* 1998; 2: 01-07. Disponible en: www.sepeap.org/archivos/revisiones/neonatalogia/oxidonitrico.htm
- Nakaki T, Nakayama M, Kato R. Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1990; 1898: 347-53.
- Zweier JL, Wang P, Samouilov A, Kuppusamy P. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nat Med* 1995; 1: 804-9.
- Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ram-dev P, Arnette D, et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10957-61.
- Nakaki T, Nakayama M, Kato R. Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1990; 1898: 347-53. Disponible en: www.ir.vhebron.net/.../tabid/688/Default.aspx
- Wang BY, Ho HK, Lin PS, Schwarzacher SP, Pollman MJ, Gibbons GH, et al. Regression of atherosclerosis: role of nitric oxide and apoptosis. *Circulation* 1999; 99:1236-41.
- Gillespie JS, Liu XR, Martin W. The effects of L-arginine and NG monomethyl-L-arginine on the response of the rat anococcygeus muscle to NANC nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 1080-2.
- Vanderwinden J-M, Mailloux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 511-5.
- Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-3.
- Centellesa J, Esteban C, Imperial S, un gas que actúa como regulador de la presión sanguínea, rev. offarm, vol 23, núm 11, diciembre 2004 pp. 96-102.
- Mariño, J., Cudeiro, J., How does the brain wake up? The nitric oxide blow. *Rev Neurol* 42 (9) 535-541, 2006. Disponible en: www.udc.es/dep/medicina/neurocom_arch/inves.htm
- Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328:399-405.
- Murad F, oxido nítrico en el deporte, *Rev.salud y deportes* Unidad Editorial, Madrid 30 (20) 308-310,2008. Disponible en: www.dmedicina.com/edicion/diario_medico/dmedicina/vida_sana/medicina_deportiva/es/desarrollo/1093700_03.html