

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas

Maria Carolina Benavides Trujillo* y Alejandro Pinzón Tovar**

RESUMEN

El oxido nítrico y el factor relajante del endotelio fueron consideradas la misma molécula moduladora del tono vascular a través de la formación estimulada de guanosina 3',5' monofosfato. El oxido nítrico (NO) se produce durante la conversión de L-arginina a L-citrulina por las isoformas de oxido nítrico sintetasa (NOS), es un gas que modula varias funciones incluyendo la relajación del músculo liso, neurotransmisión, la citotoxicidad celular inmune, mecanismo de acción de agentes anestésicos y vías de nocicepción. Esta revisión considera las acciones biológicas del oxido nítrico.

Palabras claves: Oxido nítrico, oxido nítrico sintetasa, peroxinitrilos.

ABSTRACT

Nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor were considered a single entity, modulating vascular tone through the stimulated formation of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. Nitric oxide (NO), produced during the conversion of L-arginine to L-citrulline by NO synthase (NOS) isoforms, is a gaseous that mediates various functions, including smooth muscle relaxation, neurotransmission, immune cell cytotoxicity, effects of anesthetic agents and nociceptive pathways. This review will consider the biologic actions of nitric oxide.

Keywords: Nitric oxide, nitric oxide synthase, peroxynitrite

El oxido nítrico (ON) es una molécula muy versátil que actúa como un mensajero intracelular y transcelular; de ella se empezó a hablar en 1980, gracias a los estudios realizados por Furchgott y Zawadzki quienes inicialmente la denominaron factor relajante del endotelio^(1,2,3). Actualmente se sabe que interviene en diferentes procesos fisiológicos y patológicos.

La molécula endógena es lipofílica, se forma a partir del grupo guanidino del aminoácido semi esencial L-arginina en su conversión a L-citrulina gracias a la acción de la enzima Oxido Nítrico Sintetasa (ONS)^(3,4,5,6,7,8); para su síntesis se requiere la presencia de cofactores como: flavin mononu-

cleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (H4B) y NADPH^(9,10). Se han identificado tres isoformas de ONS; dos constitutivas: la endotelial (ONSe) y la neuronal (ONS_n) y una inducible (ONS_i). Las enzimas se codifican a partir de los cromosomas 7, 12 y 17 respectivamente^(5,11). Las formas constitutivas hacen parte de las células y su expresión es dependiente del calcio^(5,11), la forma inducible es expresada principalmente en condiciones de inflamación o infección y es independiente del catión^(2,3,5,11). La enzima endotelial está ubicada en la membrana celular y en algunas ocasiones en el citoplasma; la ONS_n es fundamentalmente citosólica⁽⁵⁾.

* Residente III año de Anestesiología y Reanimación Universidad Surcolombiana. E mail: cbt24@msn.com

** Médico Internista Universidad Surcolombiana, Fellow II Endocrinología Hospital Militar Central Universidad Militar Nueva Granada.

El ON se libera de manera pulsátil, es muy lábil, posee un electrón no apareado y tiene una vida media muy corta, aproximadamente seis segundos^(1, 11, 12). Por ser un radical libre, es una molécula inestable que logra estabilizarse al unirse a otras especies paramagnéticas como el oxígeno formando nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃)^(1, 6, 13).

A nivel intracelular, el ON activa la guanil ciclasa soluble, produce un cambio conformacional en el sitio catalítico y permite la conversión de guanosina 5 trifosfato a guanosina 3,5 monofosfato cíclica (GMPc), esta acción incrementa la concentración de GMPc celular hasta en 100 veces^(1, 3, 4, 9, 13, 14) y reduce la cantidad de calcio intracelular permitiendo la relajación muscular mediada por la proteína kinasa dependiente de GMPc⁽¹⁾.

En el músculo liso vascular, los efectos del GMPc son mediados a través de proteínas kinasas⁽¹⁾, canales iónicos y fosfodiesterasas⁽¹³⁾. El GMPc hiperpolariza la membrana celular inhibiendo el influjo de calcio y disminuyendo la sensibilidad de los miofilamentos al mismo⁽¹³⁾. El músculo esquelético posee ONSn y ONSe, la primera localizada en la región subsarcolemica y en la unión neuromuscular; y la segunda distribuida en las fibras musculares y la pared de los vasos; el ejercicio estimula la producción de ON por una vía independiente al consumo de glucógeno⁽¹⁵⁾. En estudios experimentales se ha demostrado que la síntesis de ON se produce por otros mecanismos moleculares intracelulares diferentes a las concentraciones de calcio, entre estos se incluyen la activación de proteína kinasa B y la activación de fosfolipasa C⁽¹⁰⁾.

Se puede inhibir la producción de ON por los derivados de la L-arginina. Se han señalado 2 compuestos la N-monometil-L-arginina (L-NMMA) y la N-N-dimetil-L-arginina asimétrica (L-ADMA), que actúan como antagonistas competitivos de la ONS y que en condiciones fisiológicas se encuentran en bajas concentraciones, pero en ciertas patologías su presencia disminuye la síntesis de ON^(5, 16).

ON Y FOSFORILACION OXIDATIVA

La fosforilación oxidativa mitocondrial es la mayor fuente intracelular de especies reactivas de oxígeno (ERO): superóxido, peróxido y radicales hidroxilo; producidos en la cadena de transporte de electrones, y son consecuencia inevitable del metabolismo aeróbico⁽¹⁷⁾. A nivel intracelular existen sistemas antioxidantes que protegen contra el daño de las ERO; complejos enzimáticos como la superóxido

dismutasa, catalasa y glutatión, disminuyen las ERO y activan sistemas de reparación endógena si ocurre algún grado de daño celular. En ciertas condiciones el sistema es inadecuado y la elevación de ERO produce citotoxicidad por disrupción de la regulación del calcio intracelular o por iniciación de apoptosis⁽¹⁷⁾.

El ON al combinarse con radicales superóxido genera moléculas como el peroxinitrilo disminuyendo así su disponibilidad^(5, 11, 18, 16, 19). El peroxinitrilo, al igual que todas las ERO induce apoptosis, produce nitración irreversible de proteínas, inactivación enzimática, daño del DNA, disrupción de la integridad mitocondrial y de otros componentes de la microarquitectura celular ya sea por contacto directo o por peroxidación lipídica^(5, 17, 20).

ON Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

En el SNC el ON tiene diferentes funciones, siendo importante la regulación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a factores físicos y bioquímicos, contrarestando la vasoconstricción y permitiendo un aporte constante de flujo sanguíneo. La ONSn se encuentra altamente difundida en la corteza cerebral, hipocampo y núcleo estriado; y la isoforma endotelial es sintetizada en respuesta al estrés mecánico que produce el flujo sanguíneo sobre la pared del endotelio⁽²¹⁾. El ON es un neurotransmisor que penetra a la célula por afinidad lipofílica y al parecer interfiere en procesos de plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. A diferencia de los neurotransmisores clásicos el ON no se almacena en vesículas ni posee receptores específicos de membrana. Durante periodos de isquemia se incrementa su concentración por estímulo de la ONSi, producida en la microglía y otras células inflamatorias durante las primeras 24 horas posteriores al evento. La cascada isquémica estimula receptores N metil D aspartato (NMDA), AMPA y metabotropos de glutamato que aumentan las concentraciones de calcio^(2, 5); el GMPc se une a las bombas de calcio, secuestra el calcio citosólico y lo conduce al retículo sarcoplásmico aumentando sus niveles intracelulares hasta por encima de 200 nmol/L lo que incrementa la producción de ON⁽²¹⁾; en respuesta a la inflamación, inhibe los complejos enzimáticos I y II de la cadena de transporte mitocondrial, aumenta el consumo de oxígeno, aumenta la formación de peroxinitrilo e incrementa la formación de NAD celular⁽²⁾.

ON Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

El endotelio es un órgano dinámico que secreta sustancias biológicamente activas. Permite el inter-

cambio de biomoléculas entre el plasma y los tejidos, regula el tono vascular, los procesos inflamatorios, el metabolismo lipídico, el crecimiento y remodelación vascular, el control de coagulación y la fibrinólisis^(3, 11, 22). La pared endotelial logra relajación muscular a través de los receptores muscarínicos de la acetilcolina (ACh) por acción del ON⁽¹¹⁾, otros productos de la inflamación y agregación plaquetaria (serotonina, histamina, bradiquinina, purinas y trombina) también ejercen toda o parte de su acción a través del ON⁽³⁾. La alteración en la producción de ON ha sido implicada en enfermedades como la aterosclerosis, hipertensión, vasoespasmo cerebral, vasoespasmo coronario e injuria en isquemia por reperfusión⁽³⁾. Se han identificado inhibidores de la producción de ON derivados de la L-arginina (AMDA y SMDA) en concentraciones elevadas en el plasma de pacientes con enfermedades como la sepsis, HTA, diabetes, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia y microangiopatía trombótica^(11, 23, 24, 25).

Cambios en la viscosidad sanguínea producen estímulos sobre la pared vascular que inducen la producción de ON gracias a la acción de la ONSe, por activación de canales iónicos que permiten un aumento de las concentraciones de calcio intracelular. Se ha demostrado una vía de activación de su síntesis independiente de la concentración del calcio, al activar la serina / treonina proteína quinasa que fosforila y activa la ONSe, incrementando hasta seis veces su concentración después de una hora de exposición del endotelio al estrés hemodinámico. A largo plazo, la actividad enzimática esta regulada por transcripción génica vía fosfatidil inositol 3 quinasa (PI-3K) y AKT quinasa^(11, 26, 27).

Los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuyen la apoptosis endotelial y juegan un papel importante en la vasorelajación por incremento de la liberación de ON y prostaciclina a través de la expresión y activación de ONSe, acoplamiento de ciclooxygenasa 2 y síntesis de prostaciclina^(28, 29). En etapas tempranas de hipercolesterolemia la producción y actividad del ON esta disminuida, incluso antes de que se evidencien los cambios estructurales en la pared vascular. En la patología aterosclerótica se encuentran niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), su oxidación consume el ON y produciendo acumulación en el espacio subendotelial de la pared endotelial⁽¹¹⁾. Estas LDL interactúan con las ERO y las especies reactivas de nitrógeno producidas en las células endoteliales y macrófagos; el aumento en el estrés nitrooxidativo induce disfunción endotelial por inactivación de la ONSe. La disminución en la producción de ON promueve la adhesión plaquetaria, inflamación, trombosis y proliferación

de células músculo liso⁽²⁰⁾. En hipertrigliceridemia se incrementa la producción de superóxido por los leucocitos. Otros factores aterogénicos como ácidos grasos libres y concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementan aun más el estrés oxidativo, contribuyendo a reducir la disponibilidad de ON⁽¹¹⁾.

Las HDL producen efectos positivos cardiovasculares y pueden disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Muchos estudios han ilustrado que las HDL pueden estimular la producción de ON. Las HDL se unen a su receptor clase proteína B, llamado SR BI, el acople produce activación de la AKT quinasa que induce la síntesis de ONSe y la posterior generación de ON⁽²²⁾.

La presencia de hipertensión arterial se encuentra asociada a una alteración de la relajación muscular relacionada con la reducción de ON. No es claro si la disminución de la respuesta vasodilatadora mediada por ON causa HTA o si la disminución de ON es secundaria a la patología⁽¹¹⁾. Al parecer la angiotensina II puede activar NDPH oxidasa y a través de su receptor AT1 estimula tirosinas kinasas que fosforilan residuos de tirosina de proteínas vía ERK 1/2 (extracellular signal regulated kinases 1 and 2) que producen proliferación celular y estimula la presencia de metaloproteinasas en la matriz extracelular. Lo anterior y el aumento de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), favorecen el estado protrombótico de la disfunción endotelial⁽³⁰⁾.

La capacidad del ON de unirse a la hemoglobina hace que actúe como un vasodilatador periférico, modificando el tono vascular en un sitio distante al de su producción. El ON que reacciona con el grupo hemo forma nitrato o nitrosil hierro, estos S nitrosotioles (SNOs) son derivados estables del ON que mantienen sus propiedades vasodilatadores. La liberación de S nitrosotioles desde las células sanguíneas a tejidos con concentraciones bajas de oxígeno, es la responsable de la vasodilatación hipóxica en el lecho vascular sistémico, que aumenta el flujo microvascular y el aporte de oxígeno. En otras condiciones, por su vida media corta, no se produciría el efecto vasodilatador del ON en estos tejidos⁽¹³⁾.

En los diabéticos, la función endotelial esta alterada; el grado de hiperglicemia, la acumulación de productos finales de glicosilación, la concentración de insulina y la presencia de complicaciones como la neuropatía son determinantes esenciales en la disfunción vascular⁽³¹⁾. Aunque no es claro en qué grado la enfermedad altera las señales del ON, se sabe que los pacientes diabéticos tipo 2 poseen una respuesta vasodilatadora disminuida⁽³²⁾. En estados

tempranos como en el de resistencia a la insulina ya se presenta alteración en la producción de ON^(16, 33, 34). El déficit del cofactor esencial H4B, que se presenta en los pacientes fumadores y en aquellos con resistencia a la insulina, produce alteración de la relajación muscular por disminución de ON. El uso de insulina previene el efecto dañino de la hiperglicemia y al parecer incrementa la expresión de ONS, lo que mejora la producción de ON^(27, 32, 35, 36, 37, 38).

Langouche y colaboradores proponen que las bajas concentraciones de ON, normalmente generadas por la ONSe son beneficiosas para la función de órganos específicos, mientras que sus altas concentraciones, generadas en condiciones fisiopatológicas por la ONSi contribuyen a la disfunción endotelial, la excesiva vasodilatación, la fuga vascular y el daño tisular⁽²³⁾. A nivel intestinal, por ejemplo, en condiciones patológicas la expresión de ONSi puede relacionarse a reparación del epitelio, pero a medida que se elevan los niveles de ON la permeabilidad intestinal se incrementa y se observan efectos tóxicos celulares directos por la presencia de productos nitrados⁽³⁹⁾.

El óxido nítrico previene la agregación plaquetaria, la proliferación de la célula muscular lisa y la adhesión de los leucocitos al endotelio. Cuando existe una exposición del endotelio a ERO se altera el balance homeostático atenuando la liberación de ON e incrementando la producción de citoquinas proinflamatorias promoviendo la formación de placas ateroscleróticas⁽⁴⁰⁾. En la falla cardíaca crónica existe un imbalance entre moléculas vasodilatadoras derivadas del endotelio y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina 1. La sensibilidad de la célula endotelial al ON se reduce en relación directa con el grado de severidad de la enfermedad⁽¹¹⁾.

SISTEMA RENAL

Las ERO, el ON y su interacción son importantes en la regulación de la función renal. Las enfermedades renales estas asociadas con estrés oxidativo y reducción de ON^(41, 42).

El riñón es un órgano que requiere altas concentraciones de oxígeno para el mantenimiento de un gradiente de PO₂ desde la corteza a la medula de 50 a 10 mmHg. La generación de ERO y ON requieren oxígeno. Normalmente el riñón genera ERO que son eficazmente eliminadas por sistemas enzimáticos como superóxido dismutasa, catalasas y glutatión peroxidasa; y por sistemas no enzimáticos como glutatión, vitamina C y vitamina E. Sin embargo, en condiciones patológicas cuando se sobrepasa

la capacidad metabólica del sistema antioxidante ocurre estrés oxidativo que produce daño tisular⁽⁴¹⁾. La pérdida de ON bioactivo por alta producción de ERO interfiere con el uso normal de oxígeno en el riñón. En situaciones de hipoxia la generación de superóxido se reduce por disminución de la NADPH oxidasa a nivel medular, lo que evita el estrés oxidativo extremo⁽⁴¹⁾. El ON compensa la vasoconstricción renal por estimulación nerviosa. La ONSn se activa por incremento del flujo sanguíneo y por cambios del PH produciendo ON que mantiene la tasa de filtración glomerular⁽⁴¹⁾.

En estados de HTA el anión superóxido aumenta la reabsorción de sodio y agua a nivel tubular, con ingesta elevadas de cloruro de sodio se incrementa la expresión de ONSn en la rama ascendente del asa de Henle produciendo una respuesta adaptativa normal que aumenta la excreción del exceso de sal⁽⁴¹⁾. A través del receptor ETA de la endotelina 1 se genera el más potente efecto vasoconstrictor; sin embargo, la endotelina 1 ejerce un mecanismo contraregulador al estimular el receptor ETB que estimula la producción de ON y prostanglandina E2 lo que genera relajación vascular, diuresis y natriuresis^(43, 44).

El uso de antioxidantes como la N acetil cisteína en falla renal crónica (IRC) ha demostrado que preserva la tasa de filtración glomerular (TFG), disminuye la peroxidación lipídica, la inflamación renal, la excreción de proteínas y los niveles de aldosterona plasmática. En estados avanzados, la N acetil cisteína sola o en combinación con inhibidores de la aldosterona, atenúan la hipertrofia cardíaca, reducen el grado hipertensión, disminuyen la expresión de nitrotirosina e inhiben la progresión de la aterosclerosis⁽⁴¹⁾. La estimulación de los receptores AT1 por la angiotensina II promueve la expresión de moléculas de adhesión intercelular, incrementa el estrés oxidativo y la formación de anión superóxido que reduce la biodisponibilidad de ON por la formación de peroxinitrilo^(26, 27, 30, 35, 45, 46).

La N acetil cisteína también es efectiva en disminuir la apoptosis de linfocitos T en pacientes con IRC en manejo con hemodiálisis⁽⁴¹⁾. El uso de antioxidantes en el tratamiento de la nefropatía diabética atenúa la albuminuria, la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial en modelos animales experimentales⁽⁴¹⁾. La actividad de la NADPH oxidasa y especialmente la de la xantina oxidoreductasa están incrementadas aumentando la generación de ERO en pacientes transplantados, lo que en ocasiones puede generar rechazo agudo post trasplantes⁽⁴¹⁾.

En pacientes diabéticos y obesos la expresión ONSn en la corteza renal esta reducida, situación que se relaciona de manera directa con el grado de lesión glomerular.

La zona glomerulosa de la corteza adrenal carece de ONS y se ha demostrado en estudios animales que el aporte de ON de las células endoteliales adyacentes disminuye la síntesis de aldosterona que se produce por estímulo de angiotensina II sobre su receptor AT 1 a este nivel^(47, 48).

SISTEMA INMUNOLOGICO

El ON esta relacionado con el sistema inmune, es efector de la citotoxicidad mediada por macrófagos, inhibe la proliferación de células T, particularmente las T ayudadoras tipo 1 (Th1), y ayuda a mantener el balance entre Th1/Th2 importante en la respuesta inflamatoria y la función inmune⁽⁴⁹⁾. La concentración elevada de ON por acción de la ONSi es necesaria para prevenir la sobre expansión de las células Th1, las cuales están involucradas en el desarrollo de inflamación persistente o no controlada que produce shock severo y disfunción orgánica⁽⁴⁹⁾.

SEPSIS

Un inadecuado aporte de oxígeno a nivel mitocondrial explica la disfunción orgánica en los pacientes con sepsis, se inhiben los complejos enzimáticos celulares que se requieren para la fosforilación oxidativa y la célula se vuelve incapaz de usar el oxígeno disponible para producir ATP⁽¹⁷⁾. Entre los mediadores de la inhibición enzimática durante la sepsis se incluye el ON y las ERO, peroxinitrilo y monóxido de carbono. Los niveles elevados de ON inhiben reversiblemente el complejo IV mitocondrial⁽¹⁷⁾. Las endotoxinas bacterianas y ciertas citoquinas proinflamatorias pueden producir vasodilatación profunda y disminuir la respuesta vasopresora. Estos efectos cardiovasculares pueden desembocar en choque séptico y la producción excesiva de ON es causada por inducción de la ONS i^(11, 50).

Bajo condiciones fisiológicas normales la ONSi no se expresa en la vasculatura. La exposición a lipopolisacáridos bacterianos o citoquinas inflamatorias estimula su síntesis. En animales experimentales la administración de factor de necrosis tumoral (TNF) e IL 1, rápidamente disminuye la tensión arterial y produce una pobre respuesta al uso de vasopresores⁽¹¹⁾. La inhibición de la ONSi mejora los cambios hemodinámicos producidos en sepsis, sin embargo la falta de selectividad causa daños

por inhibición de las isoformas fisiológicas de ONS constitutivas⁽¹¹⁾.

El efecto del ON en condiciones de producción excesiva de citoquinas pro inflamatorias puede ser nocivo para las células beta del páncreas. Al competir con el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) una ERO, por el sitio de unión a la catalasa, el ON interactúa con el grupo hemo de la enzima inactivándola. La acumulación del H₂O₂ que no es metabolizado por la catalasa produce destrucción de las células beta. Al revertir el estado proinflamatorio, la actividad enzimática se recupera gracias a su expresión génica. Esto permite la sobrevivencia de las células al efecto deletéreo de las concentraciones elevadas de ERO⁽¹⁸⁾.

PULMON Y ON

El ON en el pulmón ayuda a mantener la homeostasis de la vasculatura pulmonar, su disminución induce disfunción endotelial e interviene en la patología vascular encontrada en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP); el uso de ON inhalado, la administración de donadores de ON y manipulación genética de ONS son estrategias terapéuticas actuales usadas para su manejo⁽¹³⁾. La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia que se modula desde el nacimiento por un balance entre vasoconstrictores (endotelina 1, tromboxano A₂ y serotonina), y vasodilatadores (prostaciclina y ON)⁽¹³⁾. El ON es producido por el endotelio vascular pulmonar, gracias al incremento en la expresión de ONS al final de la gestación. En situaciones de hipoxia, lo que ocurre es un desbalance a favor del efecto vasoconstrictor, que se acompaña de proliferación de células del músculo liso vascular y el desarrollo de trombosis, ambos elementos característicos de HTP⁽¹³⁾.

En condiciones normales, la escasa cantidad de ONS es suficiente para mantener la baja resistencia pulmonar, después de hipoxia prolongada la ONS se incrementa ostensiblemente en la vasculatura sistémica y pulmonar, la exposición prolongada a bajas concentraciones de oxígeno induce cambios en el PH y remodela la vasculatura pulmonar, disminuyendo la producción de ON. En ausencia de L-arginina o H₄B, se desacopla la ONS, el poco oxígeno molecular se vuelve un receptor de electrones que genera aniones superóxido y disminuye las concentraciones de ON.

PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

El pre-acondicionamiento isquémico que se induce por cortos periodos de isquemia, promueve la activación de ONS y de cascadas intracelulares que

protegen las células contra la necrosis y apoptosis⁽⁴¹⁾. En los extremos fisiológicos, el estrés crónico a bajos niveles induce la expresión de genes protectores que incrementan la sobrevivencia de los tejidos. Al modular la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP, esenciales sensores de excitotoxicidad indispensables para la función endovascular normal mantienen la vasodilatación y limitan la injuria isquémica neuronal y del músculo cardíaco⁽¹⁷⁾.

El tipo de precondicionamiento inducido por anestésicos inhalados puede relacionarse con la producción de ONSi a nivel neuronal y con la ONSe a nivel miocárdico, se han encontrado efectos protectores de los agentes inhalados, incluso después que el estrés oxidativo ha ocurrido, sin embargo en la práctica clínica no está establecido como una medida terapéutica⁽¹⁷⁾. Durante periodos de estrés oxidativo se ha encontrado que el aumento de la expresión de Heme Oxigenasa (HO), una enzima que acelera la destrucción del Heme, un prooxidante que se acumula rápidamente después de isquemia y estrés oxidativo, es potenciada por la interacción entre los tioles y el ON en un intento de minimizar la injuria celular⁽¹⁵⁾.

OXIDO NITRICO Y AGENTES ANESTESICOS

Los estudios experimentales del efecto de los anestésicos inhalados, locales e intravenosos, sobre la capa muscular lisa de las arteriolas está mediado por la estimulación de la producción de ON endotelial. Este proceso es regulado por el sistema nervioso nitrérgico, que junto a la producción de otros vasodilatadores como la prostaglandina I₂, produce algunos efectos indeseables (vasodilatación e hipotensión) y otros efectos benéficos al mejorar

la perfusión de órganos como corazón y cerebro⁽⁵¹⁾. Otros anestésicos endovenosos como el propofol a concentraciones clínicas relevantes atenúa el efecto del factor de necrosis tumoral e induce apoptosis mediado por un incremento en la producción de ON⁽⁵¹⁾.

ON Y DOLOR

La liberación de ciertas sustancias relacionadas en la fisiopatología nociceptiva, como la sustancia P estimula la producción de ON⁽⁵²⁾, el cual actúa como un mediador inhibitorio o excitatorio del estímulo doloroso⁽⁵¹⁾.

La estimulación de receptores inotrópicos de NMDA, producen elevación intraneuronal de calcio que estimula la ONS y produce ON; este, difunde fuera de la neurona estimulando la formación de GMPc en neuronas vecinas⁽⁵¹⁾. El ON está implicado en mecanismos de hiperalgesia y alodinia, al permitir un incremento de la transmisión nociceptiva en terminales nerviosas centrales. La ketamina antagonista del receptor NMDA, podría ejercer su función a nivel supraespinal por activación del ON dependiente de la concentración de GMPc⁽⁵¹⁾.

Es claro, que los avances en el estudio molecular de las diferentes patologías, permiten entender y conocer mejor los diferentes procesos fisiopatológicos y abren el camino para nuevas estrategias terapéuticas. La información acumulada mediante estudios en animales de la interacción de los anestésicos y el ON contribuyen de una manera fiable a buscar métodos anestésicos más seguros y minimizar las reacciones adversas durante la anestesia; sin embargo, se requieren más estudios sobre el tema en humanos, que permitan ser extrapolados al contexto clínico del manejo anestésico de un paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- (1) William E Hurford. Inhaled Nitric Oxide : Current Concepts. The American Society of Anesthesiologists. 2003.
- (2) Izumi Harukuni, Anish Bhardwaj. Mechanisms of Brain Injury after Global Cerebral Ischemia. *Neurol Clin* 24 (2006) 1 – 21.
- (3) Laurence L Brunton, John S Lazo, Keith L Parker. Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 edición : 395 – 397.
- (4) Mark J D Griffiths, Timothy W Evans. Inhaled Nitric Oxide Therapy in Adults. *N Engl J Med* 353;25. December 22, 2005.
- (5) J Rodrigo, D Alonso, A P Fernandez, J Serrano, J C Lopez, J M Encinas, P Fernandez Vizarra, S Castro, M A Peinado, J A Pedrosa, A Richard, Martinez Murillo, M Santacana, M L Bentura, R L O Uttenthal. Nitric Oxide : synthesis, neuroprotection and neurotoxicity. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. Vol 23 No 2 May-Agost 2000. pag 195-236.
- (6) Paolo Tessari. Acute effect of insulin on nitric oxide synthesis in humans: a precursor-product isotopic study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E776-E782, 2007.
- (7) Soo Jin Yang. Low nitric oxide: a key factor underlying copper-deficiency teratogenicity. *Free Radic. Biol. Med.* (2007), doi:10.1016.
- (8) Barrios A., Raffan S. F. Oxido nitrico: una aproximación a su utilidad clínica. *Rev. Col Anest* 22:23,1994.
- (9) Paresh Dandona. Endothelial dysfunction and hypertension in diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 88 (2004) 911-931
- (10) F F Bolander Jr. Prolactin activation of mammary nitric oxide synthase: molecular mechanisms. *Journal of Molecular Endocrinology* (2002) 28, 45-51.
- (11) Patrick Vallance, Norma Chan. Endothelial function and nitric oxide : clinical relevance. *Heart* 2001; 85:342-350.

- (12) Lionel H. Opie. Heart Physiology. From Cell to Circulation. Fourth Edition. 2004.
- (13) Matthew P Coggins, Kenneth D Bloch. Nitric Oxide in the Pulmonary Vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 0 – 0.
- (14) Alex S Evers, Mervyn Maze. Anesthetic Pharmacology. Physiologic Principles and Clinical Practice. 2004.
- (15) Christin K Roberts. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 277:390-394, 1999.
- (16) Lars Ryden. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the study of diabetes. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehl260. 2007.
- (17) Stanley Muravchick, Richard J Levy. Clinical Implications of Mitochondrial Dysfunction. *Anesthesiology* 2006, 105 : 819 – 37.
- (18) L A Sigfrid. Cytokines and nitric oxide inhibit the enzyme activity of catalase but not its protein or mRNA expression in insulin-producing cells. *Journal of Molecular Endocrinology* (2003) 31, 509–518.
- (19) M Eugenia Cifuentes, Patrick J Pagano. Targeting reactive oxygen species in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2006, 15 : 179 – 186.
- (20) Nageswara R. Madamanchi, Marschall S Runge. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2007; 100:460-473.
- (21) Dietrich, Hans H. Ph.D.; Dacey, Ralph G. Jr. M.D. Molecular Keys to the Problems of Cerebral Vasospasm. *Congress of Neurological Surgeons Volume 46(3), March 2000, pp 517-530.*
- (22) Gentle Chikan y col. Lipids: potential regulators of nitric oxide generation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E386-E389, 2004.
- (23) Matthias Turina, MD, Mirjam Christ-Crain, MD, Hiram C. Polk Jr, MD. Diabetes and hyperglycemia: Strict glycemic control. *Crit Care Med* 2006; 34[Suppl.]:S291-S300
- (24) Sharyn M Fitzgerald. Nitric oxide may be required to prevent hypertension at the onset of diabetes.. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E762–E768, 2000.
- (25) Matthew R Weir. Calcium Channel Blockers : Their Pharmacologic and Therapeutic Role in Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 Suppl 1:5-15.
- (26) James R. Sowers. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin N Am* 88 (2004) 63–82.
- (27) Kris Vijayaraghavan. The Renin Angiotensin System as a Therapeutic Target to Prevent Diabetes and its Complications. *Cardiol Clin* 23 (2005) 165–183.
- (28) Giuseppe Danilo Norata, Alberico Luigi Catapano. Molecular Mechanisms Responsible for the Anti-Inflammatory and Protective Effect of High-Density Lipoprotein on the Endothelium. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2007; 14 (1): 21-31.
- (29) Noriyuki Ouchi, Rei Shibata, Kenneth Walsh. Cardioprotective Actions of Adiponectin. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2007; 14(2) 69-73.
- (30) Suzanne Oparil. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139:761-776.
- (31) Zhiheng He. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*33(2004)215–238.
- (32) Lynn A. Sokolnicki. Contribution of nitric oxide to cutaneous microvascular dilation in individuals with type 2 diabetes mellitus *Am J PhysiolEndocrinol Metab* 292: E314–E318, 2007.
- (33) Pantelis A. Insulin and Endothelin: An Interplay Contributing to Hypertension Development?. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2007, 92(2):379–385.
- (34) The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management—2002 Update. *AACE Diabetes Guidelines, Endocr Pract.* 2002;8(Suppl 1).
- (35) Joseph J. Torre. America Association of clinical of Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical practice for the diagnosis and treatment of Hypertension. *AACE Hypertension Task Force. AACE Hypertension Guidelines, Endocr Pract.* 2006;12(No. 2).
- (36) Carmine Savoia, Ernesto L Schiffrin. Inflammation in Hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2006, 15 : 152 – 158.
- (37) Paresch Dandona. Proinflammatory Effects of Glucose and Anti-Inflammatory Effect of Insulin: relevance to Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2007; 99[suppl]:15B–26B.
- (38) Chiwaka Kimura. Impairment of endothelial nitric oxide production by acute glucose overload. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E171–E178, 2001.
- (39) Lesley A Powell. High glucose decreases intracellular glutathione concentrations and upregulates inducible nitric oxide synthase gene expression in intestinal epithelial cells. *Journal of Molecular Endocrinology* (2004) 33, 797–803.
- (40) Nichola Davis, Stuart Katz, Judith Wylie-Rosett. The Effect of Diet on Entothelial Function. *Cardiology in Review* 2007; 15: 62-66.
- (41) Magali Araujo, Willian J Welch. Oxydative stress and nitric oxide in Kidney function. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2006, 15 : 72 – 77.
- (42) Amy G Tsai, Barbara Friesenecker, Pedro Cabrales, Nanae Hangai-Hoger, Marcos Intaglietta. The vascular wall as a regulator of tissue oxygenation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2006, 15 : 67 – 71.
- (43) Donald E. Kohan. The renal medullary endothelin system in control of sodium and water excretion and systemic blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:34–40. _ 2006 Lippincott Williams & Wilkins.
- (44) Tammo Ostendorf, Claudia Van Roeyen, Ralf Westenfeld, Alexander Gawlik, Masashi Kitahara, Emile De Heer, Donscho Kerjaschki, Juergen Floege, Markus Ketteler. Inducible Nitric Oxide Synthase-Derive Nitric Oxide Promotes Glomerular Angiogenesis via Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors. *J Am Soc Nephrol* 15: 2307-2319, 2003.
- (45) Marta Ruiz-Ortega. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:159–166. _ 2006 Lippincott Williams & Wilkins.
- (46) Tusty-Jiuan Hsieh. Reactive oxygen species blockade and action of insulin on expression of angiotensinogen gene in proximal tubular cells. *Journal of Endocrinology* (2004) 183, 535–550.
- (47) Kasem Nithipatikom. Chronic administration of nitric oxide reduces angiotensin II receptor type 1 expression and aldosterone synthesis in zona glomerulosa cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E820–E827, 2004.
- (48) Craig J Hanke. Endothelial cell nitric oxide inhibits aldosterone synthesis in zona glomerulosa cells: modulation by oxygen. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E846–E854, 2000.

- (49) Shigeki Miki, Naoshi Takeyama, Takaya Tanaka, Toshio Nakatani. Immune dysfunction in endotoxemia : Role of nitric oxide produced by inducible nitric oxide synthase. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No 4.
- (50) David L. Maass. Nitric oxide donors alter cardiomyocyte cytokine secretion and cardiac function. *Crit Care Med* 2005; 33:2794–2803.
- (51) Noboru Toda, M.D.,Ph.D, Hiroshi Toda, M.D., Ph D, Yoshio Hatano, M.D., Ph.D. Nitric Oxide. Involvement in the Effects of Anesthetic Agents. *Anesthesiology* 2007; 107:822-42.
- (52) Srinivas Pyati and Tong J. Gan. Perioperative Pain Management. *Drugs* 2007; 21(3): 185-211.