Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

PAPEL BIOLÓGICO DEL ÓXIDO NÍTRICO

Autor: Carlos Vives Guerrero
Tutor: Jesús Román Zaragoza
Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

RESUMEN **3**

ABSTRACT **3**

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES **4**

Historia 4

Propiedades y reactividad 6

Biosíntesis 8

Bioquímica 9

OBJETIVOS **10**

METODOLOGÍA **11**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN **11**

Importancia cardiovascular del NO 11

Farmacología asociada al NO 14

CONCLUSIONES **18**

BIBLIOGRAFÍA **19**

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

RESUMEN

Hace mucho tiempo que se conoce el óxido nítrico como gas contaminante y tóxico ambiental pero hasta finales del siglo pasado no se sabía nada acerca de su presencia e importancia en nuestro organismo. Este gas ha pasado de considerarse una simple sustancia nociva a ser uno de los compuestos más estudiados en la comunidad científica por su papel biológico. El NO presenta una serie de características que lo convierten en un peculiar mensajero interno que a niveles basales es inocuo. Esta molécula de señalización endógena regula una elevada cantidad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos entre los que destaca su importante actividad cardiovascular. El NO es sintetizado por las 3 isoformas de la enzima NOS a partir de L-arginina y su principal ruta metabólica es incrementar la producción de GMPc que media la respuesta vasodilatadora. Hay diversos factores que modifican la biodisponibilidad del NO e influyen en su metabolismo. El mecanismo de acción del NO ha servido como base para el desarrollo de muchos fármacos con gran utilidad terapéutica a lo largo de estos años. Actualmente se trata de una amplia fuente de investigación con múltiples perspectivas futuras en cuanto a nuevos tratamientos.

ABSTRACT

Nitric oxide has been known for a long time as polluting and toxic environmental gas, but until the end of the last century nothing was known about its presence and importance in our organism. This gas has gone from being considered a simple harmful substance to being one of the most studied compounds in the scientific community for its biological role. The NO presents a series of characteristics that make it a peculiar internal messenger that at basal levels is innocuous. This endogenous signaling molecule regulates a high number of physiological and physiopathological processes, among which its important cardiovascular activity stands out. The NO is synthesized by the 3 isoforms of the NOS enzyme from L-arginine and its main metabolic pathway is to increase the production of cGMP that mediates the vasodilator response. There are several factors that modify the bioavailability of NO and influence its metabolism. The mechanism of action of NO has served as a basis for the development of many drugs with great therapeutic utility over these years. Currently it is a broad source of research with multiple future perspectives regarding new treatments.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Historia

Todo comenzó en el año 1980 cuando se llevaron a cabo una serie de investigaciones en fisiología con el fin de conocer y comprender a fondo la regulación de la presión arterial. Se identificó un "factor de relajación derivado del endotelio" (EDRF) producido endógenamente por nuestras células que intervenía en el mantenimiento del tono muscular de los vasos sanguíneos y, en consecuencia, en la homeostasis de la presión sanguínea. Unos años más tarde, en 1987, se comprobó que este compuesto se trataba del óxido nítrico (NO) y se descubrió el mecanismo a través del cual nuestras células lo sintetizan a partir de su precursor, el aminoácido L-arginina. Hasta entonces sólo se concebía el NO como un gas inestable y tóxico fuera del organismo que producía la lluvia ácida y el smog. Este hecho supuso un notable incremento en el interés por el óxido nítrico y el reconocimiento de la comunidad científica para con sus descubridores. Poco después, en 1990, se concedió el Premio Príncipe de Asturias a la Investigación Científica y Técnica al científico hondureño Salvador Moncada quien demostró a través de sus trabajos que este factor endotelial era realmente el óxido nítrico[1]. Posteriormente, el NO fue considerado la molécula del año 1992 por la prestigiosa revista de publicación científica *Science* y, en último término, el 13 de octubre de 1998 fue otorgado el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad por sus importantes hallazgos del NO como molécula señal en el sistema vascular y específicamente en el control de la presión arterial.

Además de este papel, se ha comprobado tras numerosos estudios que el óxido nítrico es uno de los mensajeros internos con mayor relevancia en nuestro organismo y está involucrado en prácticamente todos los sistemas orgánicos. Se trata del primer gas descrito como neurotransmisor y es responsable de modular una gran variedad de procesos fisio y patológicos entre los que cabe destacar los siguientes ejemplos por su trascendencia: accidente cerebrovascular, neurotransmisión, glaucoma y degeneración neural, hipertensión pulmonar, memoria, erección del pene, angiogénesis, aterogénesis, inflamaciones como artritis, nefritis y colitis, enfermedades autoinmunes (diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), agentes patógenos, tumores, asma, trasplante de tejidos, shock séptico, agregación plaquetaria y coagulación sanguínea, motilidad gastrointestinal, secreción hormonal, regulación génica, liberación de oxígeno por la

hemoglobina, señalización insulínica, proliferación y diferenciación de células madre y broncodilatación. A la vista de todo ello podemos ser conscientes de lo que supone una alteración en la síntesis o metabolismo del óxido nítrico y sus repercusiones.

En los últimos años se han producido grandes avances y descubrimientos en el campo del óxido nítrico en lo que respecta al diagnóstico y la terapéutica. Hoy en día sabemos cómo el cuerpo produce este gas, dónde está el fallo en personas que no pueden sintetizarlo y, mediante la ciencia y la investigación, estamos empezando a averiguar cómo resolver terapéuticamente los problemas que conlleva la deficiencia de NO. El óxido nítrico ha pasado a ser una de las moléculas más estudiadas en la literatura científica. En la actualidad se publican al año unos 6.000 artículos científicos sobre el óxido nítrico, encontramos abundantes revistas monográficas y hasta existe una sociedad científica en torno a esta sorprendente molécula: la *Nitric Oxide Society*, fundada en 1996. Existen más de 140.000 publicaciones sobre el NO, la mayoría de las cuales han aparecido en los últimos 12 años. A pesar de que el óxido nítrico es ampliamente reconocido ya en la comunidad científica y médica actual, todavía hay muy poca conciencia e información sobre el NO entre los pacientes y consumidores[2].

A partir del conocimiento de la función del NO en el sistema cardiovascular se ha logrado entender y explicar el mecanismo de acción de algunos fármacos, como la nitroglicerina, utilizada para el tratamiento de la angina de pecho y otras patologías cardiovasculares. Por otro lado, también se ha hecho posible el desarrollo de otras sustancias activas, como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, entre los que destaca el sildenafilo, principio activo del medicamento comercializado como *Viagra* e indicado para la disfunción eréctil.

Cabe mencionar por último, como dato curioso, que al famoso inventor de la dinamita (cuyo componente activo es la nitroglicerina) Alfred Nobel le prescribieron los médicos nitroglicerina de uso interno para controlar su angina de pecho que, según comentó él mismo poco antes de morir, no quiso tomar y probablemente hubiese alargado sus años de vida[3]. Guardando las distancias, esta actitud desconfiada de Nobel hacia las propiedades terapéuticas de un explosivo como la nitroglicerina fue parecida a la que durante años mostraron los científicos hacia el papel biológico de un gas contaminante como el óxido nítrico.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Propiedades y reactividad

Aunque hace relativamente poco tiempo que se descubrió que el óxido nítrico se sintetiza en el cuerpo humano, las propiedades químicas de este gas se describieron por primera vez en 1772. El NO producido de forma endógena en los distintos órganos tiene una vida media muy corta comprendida entre 0,5 y 5 segundos y es biológicamente activo en el rango de concentración de 1-100 nM. Otra característica interesante e importante es que el NO es una molécula lipófila y apolar por lo que puede penetrar fácilmente a través de las membranas biológicas y difundir libremente sin acumularse. Este compuesto se trata de un gas inodoro e incoloro que está formado por un átomo de nitrógeno y otro de oxígeno que se encuentran unidos covalentemente por un doble enlace de manera tal que están involucrados cinco electrones del nitrógeno y seis del oxígeno para obtener una molécula sin carga con un electrón libre[4]. Su estructura de Lewis y sus formas resonantes se muestran en las *fórmulas 1 y 2* respectivamente.

El electrón libre que presenta la molécula de óxido nítrico hace que éste se trate de un radical libre y le confiere propiedades paramagnéticas. El NO se oxida con facilidad y esto tiene una gran importancia en cuanto a su actividad en los distintos órganos. En comparación con otras sustancias radicalarias el NO es una molécula bastante estable que no dimeriza, pero cuando entra en contacto con el oxígeno molecular se oxida rápidamente a dióxido de nitrógeno según la siguiente reacción:

$$2NO_{(g)} + O_{2(g)} \rightarrow 2NO_{2(g)}$$

El NO sólo reacciona frente a aquellas moléculas biológicas que tienen electrones orbitales desapareados, como por ejemplo otros radicales libres o iones de metales de transición. El hecho de que la mayoría de las biomoléculas tengan orbitales completamente llenos hace que el óxido nítrico, a niveles basales, no reaccione frente a ellas y no exista toxicidad[4]. La reactividad del NO también depende de sus propiedades fisicoquímicas, tales como su pequeño tamaño (está entre las diez moléculas más pequeñas de la naturaleza), su alta velocidad de difusión y su lipofilia.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Además, los productos de reacción del óxido nítrico, es decir, las especies relacionadas, también interaccionan con moléculas biológicas y pueden tener efectos tóxicos[5]. A unos niveles bajos, fisiológicos, el NO puede actuar como protector de las células, sin embargo a concentraciones más elevadas es una citotoxina conocida que se ha visto implicada en la angiogénesis y progresión de tumores[6].

Las reacciones biológicas del óxido nítrico se pueden dividir en tres vías principales:

- Difusión pasiva

El NO atraviesa la membrana celular por difusión simple y reacciona con los distintos componentes celulares. Una vez dentro de la célula, puede reaccionar con hierro no hemo o agotar el radical tirosilo de la ribonucleótido reductasa (RNRasa), lo que puede llevar a la inhibición de la síntesis de ADN.

- Autooxidación para formar HNO_2 (ácido nitroso)

El óxido nítrico se combina con el dióxido de nitrógeno para formar el óxido de nitrógeno (III), el cual en presencia de agua da lugar finalmente al ácido nitroso según se ve en el siguiente esquema de reacción:

$$NO + NO_2 \leftrightarrow N_2O_3 + H_2O \rightarrow 2HNO_2$$

I Reacción con superóxido para formar peroxinitrito

La reacción del óxido nítrico con el superóxido ($O_2^{\bullet -}$) en medios biológicos produce peroxinitrito. Este compuesto no se trata de un radical libre, ya que el nuevo enlace originado involucra los electrones libres de NO y $O_2^{\bullet -}$. El peroxinitrito formado es un potente oxidante que puede causar estrés oxidativo mitocondrial, nitración y S-nitrosilación de biomoléculas incluyendo proteínas, lípidos y ADN, produciendo cambios tanto estructurales como funcionales que pueden derivar en muerte celular por apoptosis o necrosis[7]. Este anión peroxinitrito se combina con el dióxido de carbono para obtener primero un intermedio en una reacción rápida y a continuación éste se descompone para formar nitrato y dióxido de carbono (el cual se regenera):

$$ONOO^- + CO_2 \rightarrow \{ONO_2 \cdot CO_2^-\} \rightarrow NO_3^- + CO_2$$

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Biosíntesis

El óxido nítrico, considerado como la más pequeña y peculiar de las moléculas mensajeras endógenas, es producido en la reacción metabólica catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa o sintetasa (NOS) que transforma la L-arginina en L-citrulina. Todas las isoformas de esta enzima utilizan el aminoácido semiesencial L-arginina y oxígeno molecular como sustratos y requieren de los cofactores reducidos nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato (NADPH), flavina adenina dinucleótido (FAD), flavina mononucleótido (FMN) y 5,6,7,8-tetrahidrobiopterina (BH_4). Además todas las NOS necesitan del complejo Ca^{2+}/calmodulina y contienen un grupo hemo como cofactor redox[8]. En los seres humanos el NO puede ser generado por tres isoformas diferentes de la enzima NOS: la neuronal (nNOS o NOS I), la inducible (iNOS o NOS II) y la endotelial (eNOS o NOS III)[9]. La eNOS y la nNOS se tratan de formas constitutivas. La isoforma endotelial se encuentra mayoritariamente en las células endoteliales de la pared de los vasos y la isoforma neuronal se encuentra sobre todo en la médula espinal, cerebro y sistema nervioso periférico (SNP). Estas isoformas constitutivas están reguladas por la concentración de calcio intracelular y por el complejo Ca^{2+}/calmodulina. Se encuentran en el citosol y se producen de forma continua durante periodos cortos de tiempo y en pequeña cantidad. La isoforma denominada inducible o tipo macrófago (iNOS) es inducida por estímulos inmunológicos o inflamatorios y se produce en grandes cantidades durante periodos de tiempo prolongados. Su producción es independiente de la concentración de calcio intracelular, produciendo abundante NO y ocasionando con frecuencia reacciones que dan lugar a efectos indeseables. Este trabajo va a enfocarse concretamente en la isoenzima eNOS.

El mecanismo de síntesis del NO tiene lugar en dos etapas. En la primera se produce la incorporación de un átomo de O_2 al sustrato y la reducción de otro a H_2O, obteniéndose la N-hidroxi-L-arginina (N-OH-L-Arg). En la segunda etapa, un electrón del NADP, otro de la N-OH-L-Arg y el O_2 unido al hierro (Fe) del grupo hemo atacan al carbono guanidinio de la N-OH-L-Arg, facilitando la incorporación de oxígeno y la rotura del enlace C-N, dando lugar a L-citrulina y liberando un átomo de nitrógeno. Para finalizar un átomo del O_2 se reduce a H_2O y el otro se une al nitrógeno liberado para formar el NO *(figura 1).*

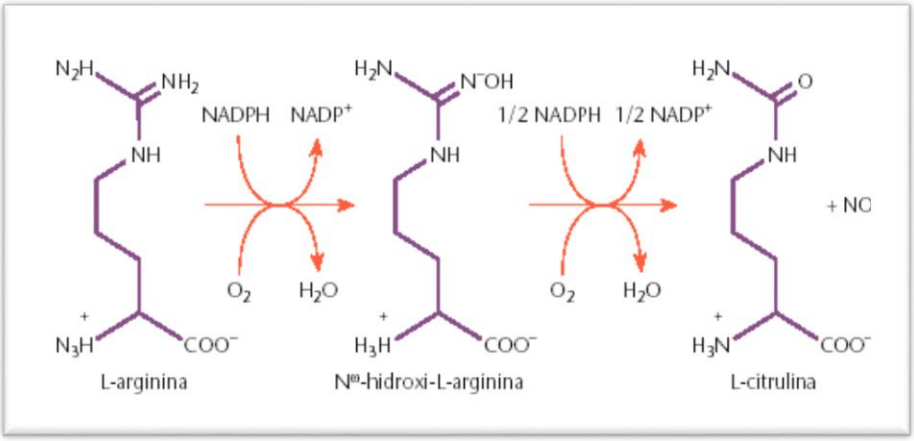

Fig 1. Esquema de síntesis del NO

La síntesis del óxido nítrico y sus correspondientes efectos no dependen sólo del tipo de célula en la que se produce el NO sino también de las condiciones internas del organismo en el momento de su producción. En el caso de las células endoteliales vasculares (eNOS) la síntesis suele ser continua y en una cantidad relativamente pequeña, lo que contribuye al mantenimiento de la presión arterial normal y la homeostasis sanguínea. Esta síntesis de NO puede verse reducida por efecto de los inhibidores de la NOS u otras sustancias. Entre los inhibidores de la NOS destacan la N-monometil-L-arginina (L-NMMA) y la N-N-dimetil-L-arginina asimétrica (L-ADMA), que en condiciones fisiológicas están en baja concentración, elevándose en estados patológicos. Otros inhibidores como la N-nitro-L-arginina (L-NNA), la L-nitro-arginina-metil-éster (L-NAME) y la N-iminoetil-L-ornitina (L-NIO) bloquean mayoritariamente las formas constitutivas y la N-amino-L-arginina y la aminoguanidina inhiben la isoforma iNOS de manera selectiva[10]. Por otro lado, la hemoglobina, azul de metileno, AINES, glucocorticoides, especies reactivas de oxígeno (ROS) y peróxidos lipoides también inhiben la producción de óxido nítrico. El NO formado puede actuar sobre varias enzimas y proteínas diana. La ruta de señalización metabólica más importante inducida por el NO es la activación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) y la generación de GMP cíclico (GMPc)[7]. A partir de ahora el trabajo se centra en la producción y actuación del óxido nítrico a nivel cardiovascular.

Bioquímica

Las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos sintetizan NO a través de la eNOS. Algunas sustancias como la acetilcolina, bradiquininas, ADP, histamina o incluso el propio pulso cardíaco, estimulan la producción de óxido nítrico.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Una vez producido, el NO difunde hacia el interior del músculo liso y se une a su receptor natural, la enzima GCs, activándola. Esta enzima transforma el GTP en GMPc, el cual a su vez activa la proteína quinasa G (PKG) que actúa a través de una cascada de señales disminuyendo la concentración de calcio intracelular y estimulando finalmente la vasodilatación *(figura 2)*. El exceso de GMPc presente en las células musculares lisas es transformado en 5'-GMP mediante la enzima fosfodiesterasa 5 (PDE5).

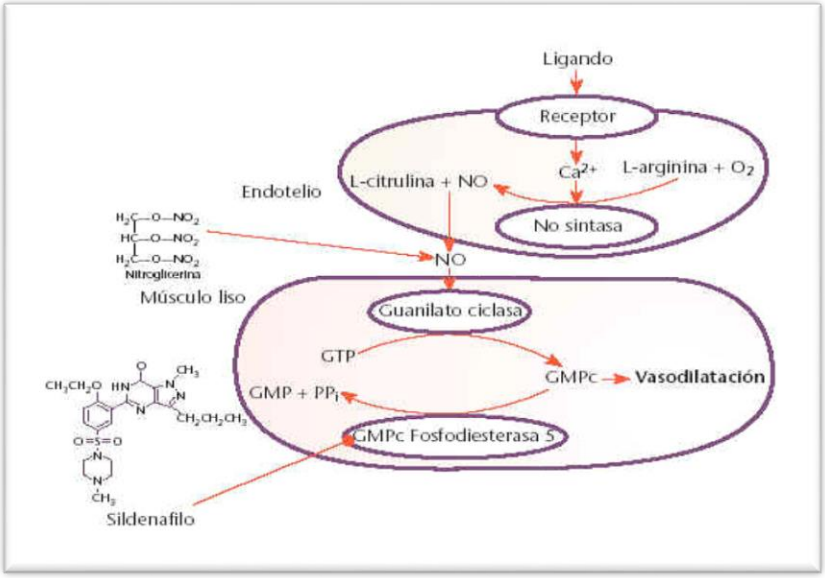

Fig 2. Mecanismo bioquímico del NO

Después de llevar a cabo su acción, el NO pasa al torrente sanguíneo donde se une a la hemoglobina, produciendo nitrosil-hemoglobina y quedando inactivado. Ya que el NO tiene una semivida muy corta es necesario un aporte continuo por parte de las células como respuesta a la fuerza que ejerce el flujo sanguíneo sobre la pared de las arterias[11].

La interacción del NO con la guanilato ciclasa da como respuesta final la relajación del músculo liso y la dilatación del vaso sanguíneo, aumentando su flujo y disminuyendo la presión arterial.

OBJETIVOS

- La descripción mediante revisión bibliográfica de algunas de las propiedades más importantes del óxido nítrico y relacionarlas con una de las acciones biológicas mejor establecidas: su papel como molécula reguladora de la presión arterial y su importante actividad cardiovascular.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- El estudio de forma concisa de los fármacos que emplean el mecanismo del óxido nítrico o el propio NO como base de su acción farmacológica: fármacos con NO para inhalación, fármacos donadores de NO e inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de información basada en diversos artículos científicos publicados en los últimos años obtenidos de diferentes bases de datos **(**Elsevier, PubMed, MedLine, Uptodate, Vademecum y CIMA), páginas web y libros que estuvieran relacionados con el objetivo del trabajo. La citación de las referencias bibliográficas se hizo mediante el método o formato Vancouver a través del programa de gestión bibliográfica Zotero.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de información fueron: óxido nítrico, óxido nítrico sintasa, peroxinitrito, homeostasis endotelial, disfunción endotelial, señalización vascular, guanilato ciclasa, NO para inhalación, donadores de NO, inhibidores de fosfodiesterasa 5, etc.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Importancia cardiovascular del NO

El endotelio en condiciones saludables desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis vascular, principalmente por medio de la síntesis y liberación del óxido nítrico que protege la pared del vaso de aquellos mecanismos que favorecen el desarrollo de patologías[12]. Con esto se consigue mantener un tono vascular dilatado, en su justa medida, para que la presión arterial se encuentre dentro de valores normales y se permita una correcta perfusión tisular. Esta acción vasodilatadora es ejercida por el endotelio a través del NO y otros factores endoteliales. Estos factores son la prostaglandina PGI2 y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE), que actúan como vasodilatadores y antitrombogénicos, y también sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano A2 (TXA2), la endotelina-1 (ET1), especies reactivas de oxígeno (ROS) y la angiotensina II. Todos ellos se encuentran relacionados en torno a la membrana plasmática de las células endoteliales[13]. El equilibrio entre las distintas sustancias derivadas del endotelio es clave para evitar la aparición de procesos patológicos a nivel cardiovascular, lo cual demuestra su trascendencia en este aspecto.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

La responsabilidad del endotelio es tan grande que puede decirse que la disfunción endotelial es un marcador claro de enfermedad cardiovascular y hace posible establecer su pronóstico. Otro factor de riesgo cardiovascular importante es el envejecimiento, que está relacionado con la disfunción endotelial. Una alteración en la L-arginina, sustrato de la NOS, es la principal causa de la disfunción endotelial a edad avanzada. Por su parte, el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), que reducen a su vez la disponibilidad de NO, está involucrado también en personas mayores[12].

En el sistema cardiovascular el óxido nítrico producido por el endotelio es responsable además de inhibir la agregación plaquetaria, disminuir los efectos nocivos de la aterosclerosis, proteger contra la hipoxia e hipertensión pulmonar, controlar la circulación colateral y participar en la erección del pene.

Las alteraciones más importantes en las que se ve involucrado el NO por tener una gran influencia son: la hipertensión arterial esencial, la hipertensión gestacional, la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca crónica.

- Hipertensión esencial (HTA esencial)

La HTA esencial se caracteriza por una disfunción endotelial causada por una disponibilidad reducida de NO, una mayor generación de ROS, e inflamación de bajo grado[14]. Está demostrado que en pacientes que sufren hipertensión esencial la producción corporal total de NO está disminuida. En estas personas la disponibilidad de NO se reduce temprano, pero la tasa de progresión con la edad parece ser similar[12]. El NO es sintetizado por las células del endotelio vascular, como ya se ha visto, y es importante recordar que en condiciones fisiológicas el estímulo más importante para su liberación es el rozamiento que se produce sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre.

En los últimos años se ha sugerido que la producción basal del NO, y no su estimulación, es la que está alterada en pacientes hipertensos, lo que provoca un defecto en la vasodilatación más que en la vasoconstricción y esto conduce a la HTA esencial.

Por otro lado, con la disminución del NO se aumenta la adhesión y agregación plaquetaria, la migración y adhesión de leucocitos y se estimula la proliferación de las

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

células musculares lisas, lo cual favorece la aparición de la hipertensión. El NO tiene además otros efectos importantes sobre la presión arterial como la regulación simpática del flujo sanguíneo y la regulación renal de sodio. El déficit de NO produce una mayor reabsorción de sodio y, en consecuencia, un aumento del flujo y la HTA esencial.

- Hipertensión gestacional (HTA gestacional)

La función del NO durante el embarazo es mantener la homeostasis del volumen de sangre, modular la respuesta inmune y la función plaquetaria. En un embarazo normal los niveles de NO de la madre se elevan, en cambio en las mujeres preeclámpticas (con la tensión alta en la gestación) se produce el efecto contrario. Esto es debido a una disminución de la actividad de la eNOS y al aumento de un inhibidor competitivo de la L-arginina, la L-ADMA, entre la semana 23 y 25 de gestación[15].

En la hipertensión gestacional existe una reducción de la síntesis de NO, que a su vez disminuye la producción de GMPc. Esto se une a que durante el embarazo se activan otras funciones en las células endoteliales como la síntesis de endotelinas, factores procoagulantes y sustancias mitogénicas. Esta alteración en la síntesis de NO aumenta la presión arterial media, disminuye la frecuencia cardiaca y contrarresta la respuesta fisiológica del embarazo frente a la vasoconstricción[16].

- Aterosclerosis

La disminución de la actividad del NO es uno de los primeros signos de la aterosclerosis[17]. Esta molécula gaseosa es capaz de inhibir algunos procesos que favorecen el desarrollo de la placa de ateroma como son:

- La migración y adhesión de leucocitos al endotelio.
- La interacción plaquetaria con la pared de los vasos sanguíneos.
- La permeabilidad endotelial y el tono vascular.

Mediante el control de estos mecanismos el NO impide el acceso de lipoproteínas a la luz de los vasos. En animales de experimentación se ha visto que la inhibición de la eNOS y los bajos niveles de NO resultantes, favorecen el desarrollo precoz de aterosclerosis.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Una baja biodisponibilidad de NO implica el inicio, la progresión y las complicaciones de la aterosclerosis[18]. Esto se ve reflejado a través de numerosos procesos, incluyendo daño lipídico, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, vasoconstricción, agregación plaquetaria, migración y adhesión de leucocitos, etc.

- Insuficiencia cardíaca crónica (ICC)

Esta patología se caracteriza por la existencia de una alteración en la función endotelial y en la función contráctil del corazón. Esto afecta especialmente a las arterias periféricas y provoca que éstas no sean capaces de dilatarse ante un incremento del flujo sanguíneo. Este proceso no se conoce del todo aún pero se cree que puede estar producido por una de estas tres causas:

- Baja biodisponibilidad de sustrato para NOS.
- Disminución en la síntesis de NO.
- Inactivación extracelular del NO por el anión superóxido.

Por un lado, en pacientes con fallo cardíaco crónico se ha comprobado que existe un incremento en la producción de ROS, en concreto de anión superóxido, lo que conduce a la inactivación del NO. Por otro lado, "Muller, Stahl y col.*"* demostraron que concentraciones fisiológicas de NO en la circulación coronaria estaban relacionadas con una mejora importante de la función contráctil, mientras que niveles mayores producían un descenso en la contractilidad. Esto significa, por tanto, que a niveles basales el NO produce un efecto inotrópico positivo y a dosis altas tiene un efecto inotrópico negativo. Por último, varios autores sugieren que los metabolitos del NO, la superóxido dismutasa (SOD), la NADPH oxidasa y el estrés oxidativo pueden considerarse útiles como marcadores en la ICC y además facilitan la identificación de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria[19]. Todas estas observaciones demuestran la implicación del NO en la ICC y, en definitiva, en el aparato cardiovascular.

Farmacología asociada al NO

Dentro del arsenal terapéutico disponible de fármacos relacionados con el NO podemos distinguir 3 grupos en función de su mecanismo de acción e indicación terapéutica:

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- **Fármacos con NO para inhalación**: se administra directamente el NO en forma de gas y se utilizan para el tratamiento de patologías vasculares respiratorias a nivel hospitalario. Existen varias marcas comerciales, todas ellas con las mismas indicaciones pero distintas dosis y presentaciones.

  - ✓ INOMAX®

    - Principio activo, dosis y forma farmacéutica: Óxido nítrico (NO). 400 y 800 ppm mol/mol. Gas para inhalación.

    - Indicación terapéutica: Junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados está indicado para:

      - Tratamiento de neonatos a partir de las 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.
      - Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años, con el fin de disminuir de forma selectiva la presión arterial pulmonar y mejorar la función y la oxigenación del ventrículo derecho.

  - ✓ NOMIXGEN®

    - Principio activo, dosis y forma farmacéutica: Óxido nítrico (NO). 400 ppm mol/mol. Gas comprimido medicinal e incoloro.

    - Indicación terapéutica: Tiene exactamente las mismas indicaciones que el resto de fármacos de este grupo.

  - ✓ NOXAP®

    - Principio activo, dosis y forma farmacéutica: Óxido nítrico (NO). 200 y 800 ppm mol/mol. Gas medicinal comprimido, inodoro e incoloro.

    - Indicación terapéutica: Tiene exactamente las mismas indicaciones que el resto de fármacos de este grupo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- ✓ ÓXIDO NÍTRICO MESSER®

  - Principio activo, dosis y forma farmacéutica: Óxido nítrico (NO). 800 ppm (v/v). Gas comprimido medicinal, incoloro e inodoro. Cuando el gas reacciona con el oxígeno tiene un olor y un sabor ligeramente dulce.

  - Indicación terapéutica: Tiene exactamente las mismas indicaciones que el resto de fármacos de este grupo.

- ✓ VASOKINOX®

  - Principio activo, dosis y forma farmacéutica: Óxido nítrico (NO). 450 ppm mol/mol. Gas comprimido medicinal, incoloro e inodoro.

  - Indicación terapéutica: Tiene exactamente las mismas indicaciones que el resto de fármacos de este grupo.

- **Fármacos donadores de NO**: son nitratos orgánicos sintéticos que se usan como donantes de NO en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades cardiovasculares graves. La enzima aldehído deshidrogenasa-2 (ALDH2) cataliza la desnitración de estos fármacos para que liberen el NO. Los compuestos más usados son:

  - ✓ NITROGLICERINA. Presenta varias formas farmacéuticas con distintas indicaciones:

    - Parches transdérmicos (Dermatrans®, Cordiplast®, Epinitril®, Minitran®, Nitroderm®, Nitrofix®, Nitroplast®, Trinipatch®, Diafusor®): Tratamiento preventivo de la angina de pecho ya sea en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antianginosos.
    - Comprimidos recubiertos sublinguales (Solinitrina®, Cafinitrina®):
      - Coronario-dilatador de urgencia en la crisis dolorosa de *angor pectoris*, estenocardia y dolor precordial, determinado por isquemia miocárdica.
      - Profiláctico en el ángor de esfuerzo, de “stress” y angor nocturno.
      - Para obtener una evolución y recuperación más rápidas de las zonas miocárdicas lesionadas, después de un infarto.
      - Insuficiencia ventricular izquierda congestiva.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- Solución inyectable (Solinitrina® y Solinitrina Fuerte®):
  - Infarto de miocardio en su fase aguda.
  - Estenocardia rebelde o resistente.
  - Insuficiencia ventricular izquierda congestiva.
  - Edema pulmonar.
  - Cirugía cardíaca.
- Solución para pulverización sublingual (Trinispray®):
  - Profilaxis y tratamiento de los ataques agudos de angina de pecho.
  - Insuficiencia ventricular izquierda aguda.

✓ MONONITRATO Y DINITRATO DE ISOSORBIDA. Se presenta en forma de comprimidos normales o de liberación prolongada:

- Tanto el mononitrato (Coronur®, Dolak®, Uniket®, EFGs) como el dinitrato (Iso-Lacer®) tienen la misma indicación: Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

✓ NITROPRUSIATO. El único medicamento comercializado es el Nitroprussiat Fides® inyectable y está indicado para:

- Tratamiento de las crisis hipertensivas y de la hipertensión maligna refractaria a otros tratamientos.
- Hipotensión controlada durante la anestesia para reducir el sangrado en procedimientos quirúrgicos. La relación beneficio-riesgo deberá evaluarse en cada caso individualmente por parte del cirujano y el anestesiólogo

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa 5**: son análogos estructurales al sustrato de la enzima y su mecanismo de acción es la inhibición de la PDE5 y el aumento del GMPc, con lo que se favorecen los efectos del NO en el músculo liso. Las diferencias entre los fármacos disponibles se basan en el inicio y la duración del efecto y en la selectividad por el subtipo de la enzima. Tienen distintas dosis y su principal indicación es para la disfunción eréctil, por lo que son ampliamente utilizados.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

✓ SILDENAFILO. Presenta multitud de formas y marcas, entre ellas la más conocida es la Viagra® vía oral. Es el principio activo más utilizado con diferencia de este grupo y como indicaciones tiene:

- Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.
- Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.
- Tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con hipertensión arterial pulmonar. Se ha demostrado eficacia en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita.

✓ VARDENAFILO. Pueden ser comprimidos recubiertos o bucodispersables (Levitra®, Vivanza®) con una única indicación: la disfunción eréctil en hombres adultos.

✓ TADALAFILO. Presenta muchas marcas (Cialis®, Adcirca®, Citax®, EFGs) y la forma farmacéutica son comprimidos recubiertos. Tienen una única indicación: la disfunción eréctil en hombres adultos.

CONCLUSIONES

I. Las propiedades y características fisicoquímicas del NO hacen de éste una molécula única y sorprendente y además son fundamentales para comprender a fondo su acción biológica. Se descubren cada día nuevas aplicaciones y funciones de este gas que dejan la puerta abierta a futuros estudios y plantean nuevas investigaciones.

II. Existen actualmente gran cantidad de fármacos en el mercado que utilizan la vía del NO como mecanismo de actuación y tienen una importante actividad terapéutica. De cara al futuro hay mucho potencial farmacológico en este grupo y seguro que saldrán nuevos fármacos con otras indicaciones o mecanismos a medida que se vaya descubriendo más acerca del NO.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1) Centelles JJ, Esteban C, Imperial S. *Óxido nítrico: un gas tóxico que actúa como regulador de la presión sanguínea*. Offarm. 2004 Diciembre; 23 (11): 96-97.
2) The Nitric Oxide Society [fecha de acceso 5 de diciembre de 2017]. URL disponible en: https://www.nitricoxidesociety.org
3) *De los explosivos al gas terapéutico: el óxido nítrico en biología y medicina* [Internet]. [citado 13 de enero de 2018]. URL disponible en: http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007922.html
4) Habib S, Ali A. *Biochemistry of Nitric Oxide*. Indian J Clin Biochem. 2011 January; 26 (1): 3-17.
5) Hughes MN. *Chemistry of nitric oxide and related species*. Methods in Enzymology. 2008 January; 436: 3–19.
6) Paradise WA, Vesper BJ, Goel A, Waltonen JD, Altman KW, Haines GK, Radosevich JA. *Nitric oxide: Perspectives and Emerging Studies of a Well Known Cytotoxin*. Int J Mol Sci. 2010 July; 11 (7): 2715–2745.
7) Förstermann U, Sessa WC. *Nitric oxide synthases: regulation and function*. European Heart Journal. 2012 April; 33(7): 829-837.
8) Aquilano K, Barbato DL, Ciriolo MR. *The multifaceted role of nitric oxide synthases in mitochondrial biogenesis and cell differentiation*. Commun Integr Biol. 4 de marzo de 2015; 8(2): 1-5.
9) Villanueva C, Giulivi C. *Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease*. Free radical biology & medicine. 2010 August; 49(3): 307-316.
10) Hernández Á, Iglesias R, Alonso N, Calvo B, Martin-Gil FJ. *Síntesis e implicaciones fisiológicas del óxido nítrico*. Vol. 4/76. 2006.
11) Cuéllar P, Solís MO, Sánchez MC, García RM, Arias S. *El óxido nítrico: una molécula biológica llena de contrastes*. Acta Universitaria. 2010 Diciembre; 20(3): 24-33.
12) Bruno RM, Masi S, Taddei M, Taddei S, Virdis A. *Essential Hypertension and Functional Microvascular Ageing*. High Blood Press Cardiovasc Prev. 9 de enero de 2018; 1-6.
13) Rodríguez T. *Efecto del óxido nítrico en fisiopatología cardiovascular a través de la activación de metaloproteasas* [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Autónoma de Madrid; 2008.

14) Virdis A, Duranti E, Colucci R, Ippolito C, Tirotta E, Lorenzini G, et al. *Ghrelin restores nitric oxide availability in resistance circulation of essential hypertensive patients: role of NAD(P)H oxidase*. Eur Heart J. 14 de noviembre de 2015; 36(43): 3023-30.

15) Voto LS. *Hipertensión en el embarazo*. Sección Hipertensión Arterial. URL disponible en: http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/hta_embarazo.pdf

16) *Hipertensión del embarazo: Preeclampsia y eclampsia*. [Internet]. Sapiens Medicus. 2015 [citado 8 de enero de 2018]. Disponible en: https://sapiensmedicus.org/hipertension-del-embarazo-preeclampsia-eclampsia/

17) Carvajal Carvajal C. *LDL oxidada y la aterosclerosis*. Med Leg Costa Rica. marzo de 2015; 32(1): 161-9.

18) Chen J, Ye Z, Wang X, Chang J, Yang M, Zhong H, et al. *Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis*. Biomed Pharmacother. 1 de enero de 2018; 97: 423-8.

19) Lahera V. *Óxido nítrico: ¿un posible nuevo biomarcador en insuficiencia cardíaca? Relación con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda*. Clínica E Investig En Arterioscler.: 127-8.

20) :: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 17 de enero de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

21) Vademecum.es - Su fuente de conocimiento farmacológico [Internet]. [citado 17 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.vademecum.es/

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.