

II. Participación del óxido nítrico en la fisiopatología cardiovascular

Gustavo Pastelín-Hernández,* Leonardo del Valle-Mondragón,
Fermín Alejandro Tenorio-López y Juan Carlos Torres-Narváez

Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de mayo de 2007

Aceptado: 27 de julio de 2007

RESUMEN

El óxido nítrico o monóxido de nitrógeno como compuesto químico fue descrito desde el siglo XVIII. Su importancia en biología, y en especial en medicina, tiene lugar a partir de la década de 1980. El óxido nítrico armoniza las funciones de varios tipos de células y tejidos, para dar lugar a una concertación de respuestas fisiológicas particularmente importantes en el sistema cardiovascular. Las propiedades químicas y biológicas del óxido nítrico lo convierten en un poderoso mediador paracrino y autocrino con gran capacidad para actuar como modulador local de la presión arterial, del flujo sanguíneo, de la hemostasis y de múltiples acciones de gran importancia fisiopatológica como la hipertensión arterial sistémica. Por estas razones, el conocimiento de la biología del óxido nítrico ha permitido el diseño de estrategias terapéuticas en el aparato cardiovascular. La regulación proteica de las sintetas de óxido nítrico configura un hallazgo reciente de importancia en la comprensión de la disfunción endotelial y en el diseño de nuevos recursos terapéuticos.

Palabras clave:

Óxido nítrico, fisiopatología cardiovascular

SUMMARY

Nitric oxide, or nitrogen monoxide, as a chemical entity, was described during the 18th century. Its importance in biology, and particularly in medicine dates from the 1980's. Nitric oxide harmonizes several biological functions within cells and tissues, and participates in a concerted and very important feedback with the cardiovascular system. Its chemical and biological properties, make nitric oxide a powerful paracrine and autocrine messenger with great capacity to regulate systemic arterial pressure, blood flow, homeostasis and other physiopathological actions such as systemic arterial hypertension. For these reasons, knowledge of nitric oxide biology has allowed the design of therapeutic cardiovascular system strategies. Protein regulation of nitric oxide synthases is a very recent finding that improves the understanding of endothelial dysfunction and can aid in the design of improved therapeutic resources.

Key words:

Nitric oxide, cardiovascular physiopathology

Introducción

En el desarrollo del conocimiento científico, las ciencias químicas se anticipan en forma sorprendente respecto a las ciencias médicas. Un ejemplo de esta afirmación se encuentra en la historia del conocimiento del monóxido de nitrógeno u óxido nítrico.

Los dos componentes de la molécula de óxido nítrico se descubrieron durante el siglo XVIII. El oxígeno fue descrito en 1774 por el químico Joseph Priestley,¹ y Antonie-Laurent Lavoisier² le dio el nombre de oxígeno, para significar su propiedad de "formador de ácido". Por otra parte, el nitrógeno fue descubierto por el botánico escocés Daniel Rutherford³ en 1772, y lo calificó como un "aire nocivo" que no sostenía

la combustión ni la vida. El mismo Joseph Priestley describió que el nitrógeno producía una serie de óxidos, entre ellos el monóxido de nitrógeno u óxido nítrico, como se conoce actualmente.

Más de 200 años después del descubrimiento del óxido nítrico, el grupo del doctor Louis Ignarro⁴ describe la propiedad relajante de esta molécula sobre el músculo liso vascular. El perfil farmacológico similar del óxido nítrico y de la nitroglicerina contribuyó a dilucidar el mecanismo de acción de ésta al actuar como donadora de óxido nítrico. Furchgott y Zawadzki,⁵ en 1981, demostraron que la relajación del músculo liso vascular que produce la acetilcolina se inicia cuando esta sustancia induce en el endotelio la liberación de un factor relajante de los vasos. En caso de dañarse el

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Gustavo Pastelín-Hernández. Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano 1, Sección XVI, 14080 Tlalpan, México, D.F., México. Tel.: +52 (55) 5573-2911, ext. 1317. Fax: 5573-0926. Correo electrónico: gpastelin@aol.com

endotelio, el efecto de la acetilcolina se invierte, es decir, se convierte en vasoconstrictor, por acción directa de la acetilcolina sobre el músculo liso vascular. Siete años después se identificaría al óxido nítrico como factor relajante del endotelio.^{6,7} Así, se llegó a la conclusión de que las células endoteliales producen una forma de nitroglicerina endógena.

El óxido nítrico en la circulación coronaria

El descubrimiento de Furchgott y Zawadzki hallaría una extraordinaria expresión fisiopatológica en la circulación coronaria, que se conoce como disfunción endotelial.⁸ El daño a la superficie endotelial puede interferir en la regulación normal del flujo sanguíneo en cualquier región circulatoria, incluida la circulación coronaria, y tiene lugar en diversas alteraciones fisiopatológicas, entre ellas la aterosclerosis. Se ha demostrado que en presencia de la disfunción endotelial, la administración intracoronaria de acetilcolina contrae el árbol coronario en vez de relajarlo. La interpretación consiste en que el endotelio dañado no aporta óxido nítrico en estas circunstancias. Por otra parte, la administración de nitroglicerina, un donador de óxido nítrico, produce relajación coronaria.

El óxido nítrico en la hipertensión arterial sistémica

El óxido nítrico ejerce una extensa variedad de acciones biológicas, que para fines descriptivos se pueden clasificar en paracrinas, autocrinas y varias. Las acciones paracrinas consisten principalmente en un efecto relajante del músculo liso vascular, en un efecto antitrombótico y en remodelación tisular positiva. Las acciones autocrinas, abarcan el gran capítulo de la inflamación tisular y el de la supervivencia celular. Entre las acciones varias se cuentan la angiogénesis, la proliferación celular, la migración celular y la difusión de células progenitoras endoteliales.

Con el conocimiento de la acción relajante del músculo liso vascular, se integra la hipótesis del control permanente de la presión arterial por el óxido nítrico. Se formula también la consideración fisiopatológica de que la disfunción endotelial constituye uno de los factores que dan lugar a la hipertensión arterial sistémica.⁹ Estudios adicionales demostraron que la interferencia de la producción de óxido nítrico, mediante la administración de inhibidores de sintasas de óxido nítrico, produce igualmente un estado de hipertensión arterial sostenido.¹⁰

Acción del óxido nítrico en la coagulabilidad sanguínea

El óxido nítrico ejerce también un efecto antitrombótico,¹¹ resultante de que modula la adhesividad y la agregabilidad plaquetaria. La naturaleza lipofílica de la pequeña molécula de óxido nítrico le permite alta velocidad de difusión a través de las membranas y acceso muy rápido hacia sus objetivos

celulares. Su localización en la superficie endotelial hace posible una inmediata interacción con las plaquetas. La trombogénesis que se presenta ante la disfunción endotelial se asocia a la pérdida de la vasorrelajación así como a ciertas alteraciones de la electrofisiología vascular, lo que se conoce actualmente como el reflejo Vanhoutte.¹² Es importante señalar que además de la liberación endotelial de óxido nítrico, también tiene lugar la producción endotelial de un factor hiperpolarizante, que actúa sobre el mismo endotelio así como sobre el músculo liso subyacente. Este efecto de naturaleza electrofisiológica culmina en un efecto de relajación del músculo liso vascular. La hiperpolarización celular que se inicia en el endotelio se conduce en forma electrotónica hacia el músculo liso vascular, lo que incide en las bases del conocimiento de la electrofisiología del músculo liso vascular.¹³

Los factores físicos de fricción y presión sanguínea como reguladores del tono vascular

La fricción de la sangre a su paso por el endotelio vascular y la presión de la misma sobre las paredes de las arterias y de las venas, constituyen lo que se conoce como factores físicos reguladores del tono vascular.¹⁴ Se considera a estos factores como un estímulo intrínseco que desencadena la regulación basal de óxido nítrico. Estudios recientes demuestran que el flujo sanguíneo produce una fuerza tangencial sobre el endotelio, conocida también como estrés de rozamiento, que proporciona el estímulo primario que desencadena la generación de óxido nítrico. Las fuerzas de rozamiento activan a los mecanorreceptores endoteliales,¹⁵ lo que da lugar a la apertura de canales membranales por donde penetra el ion de calcio a las células endoteliales. Este efecto de traducir un fenómeno físico hacia una consecuencia electrofisiológica, culmina con un efecto bioquímico que consiste en la activación de la sintasa de óxido nítrico dependiente de calcio.¹⁶ Nuestro grupo¹⁷ ha comprobado este hecho en la circulación coronaria de corazones aislados de cobayo. Hemos inducido diferentes grados de estrés de rozamiento mediante incrementos de la velocidad de perfusión al árbol coronario, midiendo simultáneamente la concentración de óxido nítrico en el efluente coronario. De esta forma hemos demostrado que existe una relación directa entre la intensidad del estrés de rozamiento y la liberación de óxido nítrico. Al incluir un agente bloqueante de los mecanorreceptores, como el gadolinio, la relación entre el estrés de rozamiento y la liberación de óxido nítrico se reduce sustancialmente. El gadolinio es un bloqueador de los canales de estiramiento. Las sintasas de óxido nítrico, en sus dos isoformas, son las responsables de producir este compuesto y de regular las acciones biológicas señaladas. La aplicación de inhibidores análogos de la arginina, como el N⁰-nitro-L-arginina metil éster (*L-NAME*), impiden la síntesis de óxido nítrico y elevan la presión arterial, reducen el flujo sanguíneo de perfusión a los órganos e inducen un efecto trombogénico.

Participación fisiológica y fisiopatológica de las caveolas endoteliales

La liberación endotelial de óxido nítrico se da típicamente en respuesta a la movilización del ion de calcio a nivel transmembranal, especialmente en las caveolas endoteliales.^{18,19}

En las caveolas se localiza la proteína llamada caveolina, que forma un complejo inactivo con la sintasa de óxido nítrico. Este complejo de calcio-calmodulina²⁰ se acopla al sitio específico de unión de la enzima que promueve la síntesis de óxido nítrico. En las caveolas existe un estado dinámico de interacción proteica y de equilibrio entre un complejo formado por la caveolina-1 y la sintasa constitutiva de óxido nítrico y el complejo calcio-calmodulina. De este equilibrio genera permanentemente una producción basal de óxido nítrico. En el momento en que existe una mayor concentración de calcio, como la producida por el estrés de rozamiento, se da un cambio en el nivel de equilibrio de la interacción proteica y se incrementa la concentración del complejo activo calcio-calmodulina. Se estimula a la sintasa de óxido nítrico y tiene lugar un aumento en la liberación de esta molécula.

El conocimiento de este sistema ha hecho posibles las siguientes observaciones de orden fisiopatológico: ante un aumento del complejo inactivo de sintasa de óxido nítrico-caveolina, que reduciría la producción de óxido nítrico, se producen los estados de proaterogénesis, angiogénesis, transcitosis endotelial de colesterol, de LDL y de LDLox y estrés oxidativo. La caveolina se encuentra sobreexpresada en la diabetes mellitus y en la cirrosis hepática.

Intervenciones farmacológicas sobre el complejo caveolina-sintasa de óxido nítrico

La reducción del complejo caveolina-sintasa de óxido nítrico, mediante la intervención farmacológica, ofrece para el futuro un cierto beneficio terapéutico. De hecho, el mecanismo del estrés por rozamiento, de la proteína 90 de choque térmico, de las estatinas y del 17 beta-estradiol, consiste en una reducción del complejo caveolina-sintasa de óxido nítrico. Adicionalmente se cuenta ya con fármacos, como la geldanamicina y el radicicol, que específicamente reducen la concentración del complejo caveolina-sintasa de óxido nítrico.²¹

Conclusiones

El óxido nítrico armoniza las funciones de varios tipos de células y tejidos, para dar lugar a una concertación de respuestas fisiológicas o fisiopatológicas, particularmente importantes en el sistema cardiovascular. Las propiedades químicas y biológicas del óxido nítrico hacen de éste un poderoso mediador paracrino y autocrino con una gran capacidad para actuar como modulador local de la presión arterial,

del flujo sanguíneo, de la hemostasis y de múltiples acciones de gran trascendencia fisiológica y fisiopatológica. La regulación proteica de las sintasas de óxido nítrico configura un hallazgo reciente de importancia en la disfunción endotelial y en el diseño de recursos terapéuticos.

Referencias

1. **Brown TL, LeMay HE, Bursten BE.** Química: la ciencia central. 5ª ed. México: Prentice-Hall Hispanoamericana; 1993. pp. 889-898.
2. **Butler IS, Harrod JF.** Química inorgánica: principios y aplicaciones. EE.UU.: Addison-Wesley Iberoamericana; 1992. p. 315.
3. **Wandehenne D, Pugin A, Klessig DF, Durner J.** Nitric oxide: comparative synthesis and signaling in animal and plant cells. *Trends Plant Sci* 2001;6(4):177-183.
4. **Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kadowitz PJ, et al.** Mechanisms of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:739-749.
5. **Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-377.
6. **Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G.** Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987a;84:9265-9269.
7. **Vallance P, Collier J, Moncada S.** Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arterial tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
8. **Drexler H.** Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:287-324.
9. **Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferranini E, Halcox J, et al.** Endothelial function and dysfunction. Part II. Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233-246.
10. **Perticone F, Sciaqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boyer RH, et al.** Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:518-523.
11. **Peter L, Gross MD, William C, Aird MD.** The endothelium and thrombosis. *Sem Thromb Haemost* 2000;26:463-478.
12. **Vanhoutte PM, Félétou M, Boulanger CM, Höffner U, Rubanyi GM.** Existence of multiple endothelium-derived relaxing factors. In: Vanhoutte PM, ed. *Endothelium-derived hyperpolarizing factor*. The Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1996. pp. 1-10.
13. **Jackson WF.** Ion channels and vascular tone. *Hypertension* 2000;35:173-178.
14. **Popp R, Fleming I, Busse R.** Pulsatile stretch in coronary arteries elicits release of endothelium derived hyperpolarizing factor. *Circ Res* 1998;82:696-703.
15. **Ando J, Kamiya A.** Blood flow and vascular endothelial cell function. *Front Med Biol Eng* 1993;5:245-264.
16. **Heijnen Hfg, Waaijenborg S, Crapo JD, Bowler RP, Ackerman JN, Slot JW.** Colocalization of eNOS and the catalytic subunit of PKA in endothelial cell junctions: S clue for regulated NO production. *J Histochem Cytochem* 2004;52:1277-1285.
17. **Suárez J, Torres C, Sánchez L, del Valle L, Pastelín G.** Flow stimulates nitric oxide release in Guinea pig heart: role of stretch-activated ion channels. *Biochem Biophys Res Comm* 1999;261:6-9.
18. **Simionescu M.** Biochemical and functional differentiation of the endothelial cell plasma membrane: from microdomain to specific molecules. In: Pastelín G, Rubio R, Ceballos G, Suárez J, Sánchez Torres G, eds. *Functionality of the endothelium in health and diseased states: a comprehensive review*. México: Editora del Gobierno del Estado de Veracruz; 1994. pp. 19-40.
19. **Gratton JP, Bernatchez P, Sessa W.** Caveolae and caveolins in the cardiovascular system. *Circ Res* 2004;94:1408-1417.
20. **Minsahall RD, Sessa W, Stan R, Anderson R, Malik A.** Caveolin regulation of endothelial function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L1179-L1183.
21. **Roe SM, Prodromou, Q'Bbrien R, Ladbury JE, Piper PW, Pearl LH.** Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin. *J Med Chem* 1999;42:260-266.