

El óxido nítrico

Dora Inés Molina de Salazar · Manizales

El óxido nítrico es un gas simple que está compuesto por un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, con una masa molecular de 30 daltons. En 1986 esta molécula fue descrita por el doctor Salvador Moncada y su grupo, como la sustancia que dio la identidad química al factor relajante derivado del endotelio y fue declarado en 1992 por la Academia de Ciencias de los Estados Unidos como la Molécula del Año. Es tan importante este gas que en 1998 otorgó el polémico Premio Nobel de Medicina y Fisiología a los farmacólogos norteamericanos Robert Furchgott, Farid Murad y Louis Ignarro. En marzo 17, 18 y 19 del año 2001 tuvo Manizales la oportunidad de contar con la presencia del profesor Salvador Moncada y de un grupo de investigadores, los doctores Guatam Chaudhuri, Richard Sculz y Patricio López. Además estuvieron presentes los profesores Sergio Ferreira, Fernando Cunha, quienes tuvieron amplias disertaciones en el V Congreso Colombiano, V Curso Internacional sobre Estrés Oxidativo, Oxido Nítrico y Factores de Riesgo Cardiovascular, llevado a cabo en el Teatro Fundadores en Manizales, organizado por la Asociación Colombiana de Medicina Interna, la Sociedad Colombiana de Cardiología y el Colegio Panamericano del Endotelio.

Un requisito fundamental para el buen funcionamiento orgánico es el mantenimiento de un adecuado balance oxidante-antioxidante; cuando este balance se rompe se presenta el denominado estrés oxidativo, que es utilizado para implicar un estado en el cual las células están expuestas a niveles excesivos de oxígeno molecular o de sus especies reactivas.

El estrés oxidativo en la pared vascular altera algunas importantes funciones como la regulación del flujo sanguíneo, la regulación de la adhesión y la agregación plaquetaria, la migración de monocitos al interior de la pared vascular y el control del crecimiento del músculo liso, lo que en último término lleva a cambios en el diámetro del vaso y en el remodelamiento del mismo, que terminan en la formación de lesiones vasculares. Las especies reactivas de oxígeno que tienen importancia en la biología vascular incluyen el radical libre de oxígeno, el peróxido de hidrógeno, el peroxinitrito, los hidroperóxidos lipídicos y los radicales hidroperóxidos.

El endotelio, hasta hace poco, era considerado como un conjunto de células que tapizaban las arterias, poco se sabía su impacto a nivel sistémico cuando no funcionaba bien, siendo el cómplice de patologías como la aterosclerosis, el cáncer, la sepsis, la diabetes, la hipertensión, etc.

El procurar una mejor función endotelial ha llevado a que se tenga un mejor conocimiento de las funciones del

endotelio y del mecanismo de acción de muchos fármacos, buscando revertir la disfunción endotelial. Entre los fármacos que influyen el endotelio están el óxido nítrico, los nitratos orgánicos como la nitroglicerina, el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores AT-I de angiotensina, los inhibidores de la HMG CoA reductasa, los calcioantagonistas, los antioxidantes, los ácidos grasos omega 3, los estrógenos, los análogos de la prostaciclina, los antiplaquetarios, los anticoagulantes, los fibrinolíticos, etc.

El óxido nítrico (ON) inhalado puede disminuir y retardar el progreso de la hipertensión pulmonar pero su utilización ha sido difícil por ser un gas de vida media ultracorta. Los nitratos orgánicos tienen un efecto vasodilatador importante y ejercen su efecto a través de su conversión a nivel celular en ON o en S-nitrosotioles en el músculo liso; se requiere la presencia de radicales sulfhidrilo en los tejidos vasculares para su conversión. Los nitratos orgánicos cumplen funciones muy similares a la del ON.

El endotelio expresa su propia enzima convertidora de angiotensina (ECA), constituyendo la llamada ECA tisular; los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina al bloquear la enzima convertidora disminuyen los niveles de angiotensina II, potencian la bradiquinina y por ende la liberación del óxido nítrico (ON), la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio.

Los inhibidores de la ECA tienen efectos cardioprotectores y vasoprotectores al restablecer el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno, al reducir la precarga y la postcarga ventriculares, al reducir la masa ventricular izquierda y al disminuir la estimulación simpática. Tienen un efecto directo sobre el daño por reperfusión. Tienen efectos antiproliferativos y antimigratorios sobre las células del músculo liso, los neutrófilos y los monocitos. Restablecen la función endotelial, tienen efectos antiplaquetarios, incrementan la fibrinólisis endógena y tienen efectos antihipertensivos.

Los IECA, en conclusión, tienen una acción muy importante al restaurar la función endotelial. El estudio TREND investigó si el quinapril puede mejorar la disfunción endotelial en un modelo de pacientes normotensos con enfermedad coronaria y sin falla cardíaca, cardiomiopatía o anomalías importantes de los lípidos. Este estudio demos-

Dra. Dora Inés Molina de Salazar: Docente Facultad Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Presidenta de la ACMI. Manizales.

tró que la inhibición de la ECA con el quinapril mejoró la disfunción endotelial, beneficio que se debe probablemente a la atenuación de los efectos contráctiles, la inhibición de los efectos generadores de superóxido por la angiotensina II y al mejoramiento de la liberación del ON de las células endoteliales resultante de la disminución de la degradación de la bradiquinina.

Las estatinas o inhibidores de la hidroximetil-glutaril CoA reductasa han permitido reducir el riesgo de eventos coronarios. El *Scandinavian Simvastatin Survival Study* marcó un hito en el tratamiento de las dislipidemias, al ser el primer ensayo clínico en demostrar que un medicamento que disminuye el colesterol puede disminuir significativamente los eventos coronarios y la tasa de mortalidad total en pacientes con enfermedad cardíaca documentada. El estudio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) demostró la buena relación costo-beneficio gracias a la utilización de estatinas en el tratamiento de pacientes hiperlipidémicos con enfermedad arterial coronaria.

Se sabe que los pacientes con aterosclerosis y dislipidemias presentan una alteración en la producción o la actividad del ON y la adecuada utilización de las estatinas puede llevar a restablecer la función endotelial por múltiples mecanismos como son la mejoría de la producción endotelial y la disminución de la degradación de ON, la disminución de la producción de factores constrictores derivados del endotelio, la regresión de la barrera que impide la difusión del ON, la mejoría de las propiedades

reológicas de la sangre y de la respuesta del músculo liso a la acción del ON.

Las estatinas mejoran la función endotelial en pacientes hipercolesterolémicos con enfermedad cardiovascular y en diabéticos dislipidémicos. El mecanismo de acción de estos medicamentos es el bloqueo de la HMG-CoA reductasa con lo cual inhiben la síntesis de colesterol y reducen marcadamente las concentraciones séricas de colesterol total y colesterol LDL; además, inhiben la expresión, inducida por el colesterol, de la citoquina proinflamatoria TNF- α en los monocitos. La inhibición de la biosíntesis del colesterol es por tanto importante no sólo por reducir su acumulación intracelular, sino también por inhibir la formación de citoquinas, las cuales tienen un papel predominante en la inestabilidad de la placa y en el aumento del oxígeno que lleva a mayor oxidación de la LDL. Además, las estatinas tienen un efecto directo en el endotelio vascular aumentando la expresión de la sintetasa del óxido nítrico endotelial y restableciendo la normal producción de ON. Es importante analizar el impacto que tienen las estatinas en la reducción de los eventos cardiovasculares. Su uso en forma continua permitiría lograr las metas propuestas en el *Panel III de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Alto en el Adulto*, según el cual el nivel óptimo de colesterol LDL debe ser menor de 100 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo, y evaluar al paciente de acuerdo con la estimación del riesgo a 10 años de desarrollar un evento cardiovascular