

21
2 ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

OXIDO NITRICO Y SINCOPE VASOVAGAL

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

**ALVAREZ HERNANDEZ ANGELICA MARIA
ESPINOSA CRUZ AMELIA**

ASESOR DE TESINA: C.D. JOSE TRINIDAD JIMENEZ VAZQUEZ



MEXICO, D. F.

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GRACIAS

A DIOS:

Quién nos da la vida, y por darnos la oportunidad de ver concluida una meta más.

A NUESTROS PADRES:

Por la confianza y apoyo que han depositado en nosotras e impulsarnos cada día, a base de sus esfuerzos y sacrificios.

A NUESTROS HERMANOS:

Por el apoyo incondicional que nos brindaron durante el transcurso de nuestra preparación profesional .

GRACIAS

AL M.C. PORFIRIO JIMÉNEZ VÁZQUEZ.

Por compartirnos gran parte de sus conocimientos y por la destreza para realizar su labor en el aula.

A NUESTROS ABUELITOS:

Por haber sembrado aquella semilla de superación en cada una de nosotras y el deseo de verla florecer.

A LA UNAM Y FACULTAD DE ODONTOLOGÍA:

Por darnos la oportunidad de formar parte activa de ella y ver culminada una parte importante de nuestra preparación.

GRACIAS

A todas las personas que nos apoyaron para la realización
de este trabajo: moral y científicamente

C.D. JOSÉ TRINIDAD JIMÉNEZ VÁZQUEZ.

M.C. JOSÉ LUIS GALICIA CRUZ.

A NUESTROS PACIENTES:

Por permitirnos obtener la destreza para llevar a cabo
nuestra practica clínica.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO 1	3
ÓXIDO NÍTRICO	3
1.1. Biosíntesis de óxido nítrico (NO).....	3
1.2. Farmacocinética del óxido nítrico (NO).....	5
CAPITULO 2.....	7
SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO.....	7
2.1. Sistema Nervioso Central	7
2.2. Sistema Inmunológico	8
2.3. Sistema Circulatorio	13
CAPITULO 3	
IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS DEL	
ÓXIDO NÍTRICO.....	21
3.1. Óxido nítrico en Gastroenterología.....	21
3.2. Óxido nítrico en Procesos Inflamatorios.....	22

3.3. Óxido nítrico y Septicemia o Shock Endotóxico.....	23
3.4. Óxido nítrico en Hipertensión Porta.....	24
3.5. Óxido nítrico y Cáncer.....	24
3.6. Óxido nítrico y Circulación Pulmonar.....	25
3.7. Óxido nítrico y Sistema Circulatorio.....	26
CAPITULO 4	28
SÍNCOPE VASOVAGAL (VASODEPRESOR).....	28
CAPITULO 5	30
ÓXIDO NÍTRICO Y SÍNCOPE VASOVAGAL.....	30
(VASODEPRESOR).....	30
CONCLUSIONES.....	34
GLOSARIO.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	40

INTRODUCCIÓN

El Cirujano Dentista es un profesional médico, pero que en su mayoría carece de la preparación y adiestramiento de Emergencias Médico dentales, siendo esto de suma importancia que el profesional tenga tales conocimientos.

El consultorio dental es uno de los lugares dónde el riesgo es latente en cuanto a que se presenten emergencias médico dentales, ya que es un sitio en donde el tipo de actividades que realiza el profesional ocasiona mayor o menor estrés en el paciente, acompañante o cualquier otra persona. Por lo tanto, el Cirujano Dentista debe tener los conocimientos generales para estar alerta ante la presencia de alguna emergencia, así mismo, pueda prestar una atención adecuada. Las emergencias Médico-Dentales, son muy diversas y se pueden presentar en cualquier momento, así también en la persona que menos esperamos.

Muchas de las Emergencias Médico-Dentales pueden ser prevenidas con acciones o actividades del Cirujano Dentista, así también, si no es posible detener una emergencia, el profesional teniendo las bases científicas y

el adiestramiento adecuado, tornará un papel muy importante para dar la atención precisa, oportuna y gentil, haciendo un buen diagnóstico y tratamiento adecuado, de ser posible, de lo contrario mantener un tratamiento de sostén al paciente mientras es trasladado a una unidad médica para su completo restablecimiento.

El síncope vasovagal es una de las emergencias que más frecuentemente pueden presentarse en la consulta dental, ya que éste se inicia por ansiedad, temor, dolor intenso o simplemente al observar sangre.

El óxido nítrico en la actualidad está teniendo un mayor interés en la investigación biológica, por lo que se continuarán estudios para conocer con mayor precisión los efectos fisiológicos y patológicos de este neurotransmisor.

Cuando la información sobre el óxido nítrico esté integrada, es importante que el personal médico y paramédico conozca de ella, ya que el conocimiento de las acciones que ejerce sobre los vasos sanguíneos principalmente puede desarrollar una alternativa más con mucho éxito. Además de ser utilizado en múltiples tratamientos a futuro.

CAPITULO 1

ÓXIDO NÍTRICO (NO)

El óxido nítrico es un mediador biológico que ejerce acciones como neurotransmisor, y que es sintetizado por el endotelio vascular, desempeña un papel fundamental en la regulación del flujo sanguíneo y la presión arterial a través de una acción en la enzima guanilato ciclasa del músculo liso de la pared.

1.1. BIOSÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO (NO)

En estudios que se han venido realizando se han observado las acciones que el óxido nítrico (NO) que tiene en los diferentes procesos fisiológicos y patológicos del organismo humano.

Se conoce que el óxido nítrico (NO) se sintetiza a partir de la oxidación de los átomos de nitrógeno de los grupos guanidino terminales del aminoácido L-Arginina, su síntesis es inhibida por algunos análogos de la L-Arginina como la L-Ng-Monometil Arginina (L-NMMA).

El (NO) se produce por dos diferentes vías de tipo enzimático:

1.- NO SINTETASA CONSTITUIDA.

2.- NO SINTETASA INDUCIDA

Las fuentes celulares de óxido nítrico de NO Sintetasa constituida son:

Producción constituida o de bajo flujo

- Células endoteliales
- Neuronas
- Plaquetas
- Mastocitos
- Células adrenales

La enzima constituida es dependiente del calcio o calmodulina y responde de manera inmediata a diversos estímulos

Producción Inducida o de alto flujo

- Células endoteliales
- Macrófagos
- Células kuffer
- Células musculares lisas
- Células mesangiales renales
- Condrocitos
- Fibroblastos

Es el resultado de estímulos tales como endotoxinas bacterianas, citoquinas o ambas. El inicio de producción de óxido nítrico está retardado, pero es mayor que la producción de óxido nítrico por la enzima constituida y continúa por largos periodos. Los macrófagos y las células endoteliales al parecer, son las únicas capaces de expresar ambos tipos de enzimas.

1.2. FARMACOCINÉTICA DEL ÓXIDO NÍTRICO.

En el medio gaseoso, el óxido nítrico libre es oxidado rápidamente, dando lugar a dióxido de nitrógeno (NO_2)

cuando es liberado en la luz vascular el (NO) se inactiva a una gran velocidad por la presencia de hemoglobina y el monóxido de carbono, dando lugar a la formación de metahemoglobina. Por lo tanto la producción de óxido nítrico endógeno podría valorarse por la cantidad de metahemoglobina hallada en la sangre en individuos no fumadores, ya que a diferencia de los fumadores no están continuamente expuestos al óxido nítrico inhalado, uno de los productos que se originan por la combustión del tabaco. La vida media del óxido nítrico es extremadamente corta. Su inactivación de la concentración de oxidantes presentes en el medio en que es liberado. La afinidad tan elevada del óxido nítrico por la hemoglobina nos explica el efecto selectivo de este gas en el lado extraluminal del endotelio y la ausencia de efecto a nivel sistémico. Esto ha facilitado su utilización en la evaluación de la capacidad de difusión a alveolocapilar y su uso farmacológico selectivo sobre la circulación pulmonar administrándolo de forma inhalada.

CAPITULO 2

SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO (NO)

El óxido nítrico sintetasa se distribuye en tres áreas principales:

- Sistema Nervioso Central
- Sistema Inmunológico
- Sistema Circulatorio

2.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El sistema nervioso central (SNC) ha sido uno de los tejidos en los que más se ha investigado la síntesis de óxido nítrico. En 1988 Moncada y colaboradores demostraron que la vía L-Arginina-NO estaba presente en el SNC, y que en realidad esta vía era un sistema de comunicación para la estimulación del sistema guanilato ciclasa soluble. Siendo que la activación de los receptores glutamato induce a la elevación de GMPc (Guanosin

Monofosfato Cíclico) a través del óxido nítrico. El óxido nítrico ejerce un papel fundamental en la formación de la memoria. Se piensa que el (NO) libera glutamato en las neuronas presinápticas que actúa activando los receptores glutamato y los receptores N - Metil-D-Aspartato (NMDA). La activación de estos receptores en la neurona postsináptica conduce a la apertura de un grupo de canales iónicos ,entre los más importantes: los canales dependientes de calcio que a su vez estimulan la formación de óxido nítrico en la neurona postsináptica. Este (NO) a su vez ejerce acción pasando a la neurona presináptica como retromensajero que inicia el ciclo de estimulación de los receptores glutamato y NMDA. Este sistema de retroalimentación, es un sistema de potenciación que se piensa favorece los mecanismos de la memoria a larga duración y se ha podido localizar en áreas muy amplias de SNC, donde se producen los procesos de percepción del dolor, olor y visión.

2.2. SISTEMA INMUNOLÓGICO

Este sistema inmunológico es el responsable de llevar a cabo el equilibrio de autodefensa contra procesos

patológicos y procesos tóxicos endógenos. Es decir, tiene la capacidad para superar los efectos nocivos de los microorganismos. Las defensas inespecíficas constituyen una amplia variedad de reacciones corporales contra agentes patógenos, mientras que las defensas específicas comprenden la síntesis de un anticuerpo especial para cada patógeno o sus toxinas.

El sistema linfático está compuesto por linfa, vasos linfáticos, un conjunto de pequeñas masas de tejido linfoide que reciben el nombre de linfonodos. Una función del sistema linfático incluye la transportación de lípidos provenientes del aparato digestivo hacia la sangre, la producción de linfocitos y las respuestas inmunológicas.

Células que forman parte del tejido linfoide:

- Neutrófilos
- Linfocitos. (T,B)
- Monocitos.
- Basófilos.
- Eosinófilos.

Macrófagos Tisulares. (Células de Kuffer) en los sinusoides hepáticos. Una vía favorita por la cual las

bacterias invaden el cuerpo es a través del tubo digestivo, un número grande de bacterias atraviesan continuamente la mucosa gastrointestinal y penetra en la sangre de la vena porta. Sin embargo antes de que estas bacterias lleguen a la circulación general han de atravesar los sinusoides del hígado, que están revertidos por macrófagos tisulares llamados células kuffer. Estas células forman parte de un filtro de las partículas tan eficaz que casi ninguna bacteria del tubo digestivo llega a pasar desde la sangre portal hasta la sangre de la circulación mayor.

Linfocito.- Es una célula sanguínea que tiene un papel fundamental en la respuesta inmunológica del organismo y que se encuentra habitualmente en el torrente circulatorio y en los llamados órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo, hígado y timo). Se les llama linfocitos T porque maduran en el timo embriológicamente.

Cuando una sustancia entra al organismo tiene que interaccionar con células del sistema inmune (antígenos) principalmente con el monocito, dendritas, células kuffer en el hígado. Las células que procesan a los antígenos se les llama células presentadoras de antígenos . Cuando entra la bacteria la fraccionan y la lisan, pero sólo parte de esta bacteria le interesa al sistema inmune; A esta

parte se le llama determinante antigénico. Ciertos pedazos de esa proteína le van a interesar al monocito presentarle a los linfocitos T. Los monocitos tienen en su membrana HLA (Antígeno Linfocitario Humano) y lo que hace el monocito es sintetizar su molécula de HLA y los determinantes antigénicos son incorporados a la membrana del monocito.

La inflamación es un mecanismo de defensa del huésped, es una reacción inmediata temprana a un agente lesivo, los dos componentes principales de defensa son los anticuerpos y los leucocitos, en estado normal son transportados por la sangre, es entendible que los fenómenos vasculares tengan un papel importante en el proceso inflamatorio.

La inflamación produce una serie de cambios locales que incluyen estimulación de fibras nerviosas sensitivas y simpáticas a través de unos mediadores que son liberados por células principalmente del sistema retículo endotelial y plaquetas. Las fibras nerviosas responden con un aumento de la sensibilidad al dolor y liberación de neurohormonas pro-inflamatorias: péptido relacionado con la calcitonina, sustancias P, neuropéptidos y también óxido nítrico .

El óxido nítrico regula acciones inmunológicas inespecíficas en los procesos inflamatorios. Otros mediadores del proceso inflamatorio como las citocinas, inducen la síntesis de óxido nítrico a través de las células endoteliales, y neurohormonas como las liberadas por las células SRE (Sistema Retículo Endotelial) entre las que incluye el óxido nítrico, actúan sobre la pared vascular induciendo la síntesis del óxido nítrico, que es uno de los factores principales de la vasodilatación, extravasación y diápedesis que se produce en el proceso inflamatorio.

En algunas enfermedades inflamatorias como en la artritis reumatoide se ha demostrado una síntesis aumentada de (NO).

Existen evidencias de que la administración de óxido nítrico en algunos tipos de lesiones, previene la adhesión leucocitaria y la progresión de lesiones, lo que viene a proporcionar una nueva estrategia en el tratamiento de lesiones inflamatorias con la administración de (NO). Otro de los niveles en los que actúa el (NO) donado por la nitroglicerina (NTG) en el proceso inflamatorio es inhibiendo la hipersensibilidad dolorosa que producen los mediadores neurogénicos de la inflamación. Se cree que el (NO) sea también el mecanismo de defensa anticarcinogénico .

El (NO) Sintetasa inducible, que es independiente del calcio o calmodulina, es capaz de producir cantidades elevadas de (NO) así también es responsable de la citotoxicidad de las células del sistema reticuloendotelial sobre células tumorales, bacterias, parásitos y virus.

2.3. SISTEMA CIRCULATORIO

La presión sanguínea está regulada por una serie de agentes biológicos para mantener el tono del músculo liso vascular. La modificación o alteración de alguno de estos agentes ocasiona una situación anormal como el vasoespasmo. Se ha demostrado que existe una liberación de óxido nítrico a nivel vascular del lado arterial pero no venoso de la circulación sanguínea que constituye un importante mecanismo fisiológico en la regulación del flujo regional y de la presión arterial sistémica, mientras que su déficit es consecuencia en la patogenia del vasoespasmo, arterioesclerosis e hipertensión arterial.

Cabe recordar que las paredes de las arterias están formadas por tres capas o tunicas; el espacio en el interior

del conducto recibe el nombre de lumen o luz, y la sangre circula precisamente por él. Las arterias son más gruesas y resistentes que las venas; la presión en ellas siempre es mayor que la existente en las venas. La capa interna de la pared arterial recibe el nombre de túnica íntima. Esta capa consiste principalmente en un revestimiento endotelial interno (epitelio escamoso simple) que esta en contacto con la sangre; en una capa subendotelial de tejido conectivo areolar, y en otra capa externa de fibras elásticas que recibe el nombre de membrana elástica interna. La capa media o túnica media, por lo general es más gruesa y está compuesta por fibras elásticas y células de músculo estriado (liso). La capa externa o túnica externa (adventicia), está integrada principalmente por tejido conectivo; incluyen fibras elásticas y colágenas, y algunas de músculo no estriado. Una membrana elástica externa suele separar a la túnica media de la externa.

Como resultado de la estructura de la capa media, en particular, las arterias presentan dos características importantes:

- Elasticidad

- Contractilidad.

Las arterias se expanden para contener la sangre que le llega cuando los ventrículos cardiacos se contraen y expulsan la sangre hacia ellas. Posteriormente, conforme los ventrículos se relajan el rebote elástico de las arterias impulsa la sangre en dirección opuesta al corazón. La contractilidad de las arterias es consecuencia de la presencia de las fibras musculares lisas que están dispuestas en forma de anillos alrededor del lumen y son inervadas por la porción simpática del sistema nervioso autónomo. El músculo no estriado se contrae como resultado de la estimulación simpática, constriñe la pared del vaso y hace que disminuya el diámetro del mismo (vasoconstricción). De manera opuesta, cuando se interrumpe la estimulación simpática las fibras del músculo no estriado se relajan y aumenta el diámetro del lumen arterial (vasodilatación).

Recientemente se conoce que algunas sustancias producidas por las propias células vasculares participan en la regulación del tono del músculo liso, concretamente, que el endotelio vascular es el responsable de la generación de estas sustancias.

Moncada⁽⁶⁾ et al, investigaron el metabolismo del ácido araquídónico en la pared vascular y describieron a la prostaciclina como un potente vasodilatador originado en el endotelio vascular.

Otro de los investigadores iniciales fue Furchgott⁽⁶⁾ y colaboradores quienes accidentalmente inyectaron Acetilcolina en un segmento de aorta previamente contraído, ellos esperaban un efecto vasoconstrictor, pero observaron una relajación y esto les hizo pensar que existía otro factor que ocasionaba tal efecto, ya que la acetilcolina se sabe que tiene una acción vasodilatadora in vivo, pero que en preparaciones in vitro ocasiona vasoconstricción, de esta manera continuaron sus investigaciones hasta llegar a la conclusión de que era el Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF).

En 1986 dos grupos de investigadores sugieren que el EDRF es el (NO). Moncada demostró que así es, estudiaron la forma comparativa de los efectos farmacológicos de EDRF y del (NO), en segmentos vasculares y plaquetas y midieron directamente la liberación de óxido nítrico por células endoteliales aórticas porcinas cultivadas y encontraron que el EDRF y (NO) producen relajación similar y que la vida media de los dos es igual.

En el sistema cardiovascular el (NO) ejerce una acción reguladora del tono y flujo vascular. Se ha demostrado claramente que se trata de una potente sustancia vasodilatadora endógena cuya producción continúa mantiene el lecho vascular bajo un permanente tono vasodilatador. Se cree que lo primero que se activa son receptores específicos de la pared celular de las células endoteliales, que inducen un movimiento de calcio que activa a la L- Arginina: (NO) sintetasa poniendo en marcha toda la reacción, siendo el aumento de calcio el que inicia la estimulación de la enzima para la síntesis de (NO), y de esta forma se mantenga el tono y el flujo vascular.

El (NO) es en realidad el nitrovasodilatador endógeno, tras descubrirse que el (NO) es el EDRF, se sabe que los nitrovasodilatadores como la nitroglicerina tiene su acción a través de una transformación enzimática de (NO), y estimulan al sistema guanilato ciclasa elevando el GMPc. Los nitrovasodilatadores imitan en realidad al (NO) endógeno, por lo que básicamente han sido administrados como terapéutica de sustitución de un posible déficit de (NO) endógeno. La actividad de los nitrovasodilatadores exógenos son independientes del endotelio vascular y del calcio extracelular.

Algunos estudios sugieren que la nitroglicerina estimula la síntesis de prostaciclina, aunque su efecto más destacado es sobre los vasos sanguíneos, los nitrovasodilatadores también poseen la capacidad de relajar el músculo liso de otros órganos como el que se encuentra en la tráquea o en las vías biliares. Se ha descrito que los nitrovasodilatadores ejercen diversos efectos responsables de la vasodilatación, como la hiperpolarización o el incremento en la síntesis de prostaciclina en el tejido vascular.

La alteración en el diámetro de los vasos que sigue a los cambios en el flujo sanguíneo son dependientes del endotelio. Esto parece indicar que la relajación y vasodilatación que depende del endotelio ocurre en vivo. Otros investigadores han observado en animales de experimentación que manteniendo una presión arterial en los límites normales se presenta una mejoría en la respuesta dependiente del endotelio en el tejido aortico. Se describe que la hemoglobina inhibe la relajación dependiente del endotelio y se produce una vasoconstricción lo que predispone a un efecto sobre el músculo liso. Esta inhibición de la liberación de (NO) por la hemoglobina desarrolla un papel importante en lo referente al vasoespasmo .

La inhibición de la agregación plaquetaria se relacionó con el incremento del GMPc, la interacción entre el endotelio y las plaquetas estimulan los receptores endoteliales induciendo la liberación fundamentalmente de factores relajantes, como la prostaciclina y el óxido nítrico se difunden al endotelio y célula muscular lisa produciendo relajación. La liberación al medio circulatorio estimula a su vez, la producción de GMPc intraplaquetario evitando la adhesión y agregación plaquetaria. La arteria responde a los mediadores plaquetarios, en este caso liberando factores de contracción como la angiotensina II, Endotelina, a su vez las plaquetas activadas por su exposición al colágeno inducen la formación de (NO) intraplaquetario en intento de autolimitar el fenómeno de agregación.

Otro aspecto de estudio es el conocimiento de la síntesis endógena de análogos de la L-Arginina como la L-Ng Monometil Arginina (L NMMA) y la asimétrica D-Metil Arginina (ADMA). Se ha demostrado que estos dos análogos son sintetizados en mínimas cantidades por el endotelio en el hombre, también son potente inhibidores de la síntesis de (NO), antagonizando acciones vasodilatadoras y probablemente alguna otra acción fisiológica de (NO). Cuando la plaqueta es tratada con L-

NMMA, inhibe la síntesis endógena de (NO) y es aquí cuando se eleva el GMPc intraplaquetario y se favorece la agregación. Cuando la plaqueta activada por el colágeno es tratada con L-Arginina se aumenta el GMPc y se inhibe la agregación.

También se ha podido observar que el (NO) tienen gran relación con glucocorticoides, ya que estos son utilizados en el tratamiento de shock endotóxico e inhiben la inducción elevada de proteínas. El cortisol es uno de los esteroides representativos de los glucocorticoides, así pues sabemos que el cortisol es un potente antiinflamatorio, estabilizando las membranas lisosómicas, es decir dificulta enormemente la ruptura de las membranas de los lisosomas intracelulares. También inhibe el sistema inmune, produciendo una disminución de la proliferación linfocitaria. Se afectan principalmente los linfocitos T, así como también los disminuyen como a los anticuerpos en una zona lesionada, disminuyendo la reacción tisular, contribuyendo al efecto antiinflamatorio. Cuando existe una administración exógena de algún derivado de los glucocorticoides en dosis elevadas y en un tiempo prolongado se ha observado que el (NO) inducible, (independiente del calcio) es inhibido.

CAPITULO 3

IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS DEL ÓXIDO NÍTRICO (NO)

En estudios que se han venido realizando el (NO) ha sido ampliamente estudiado en relación con múltiples funciones bioquímicas generales; y se ha demostrado que tiene implicaciones en diversas patologías, aunque no se ha definido específicamente su efecto sobre estas en el organismo humano.

3.1. EL ÓXIDO NÍTRICO EN GASTROENTEROLOGÍA

Las fibras no adrenérgicas no colinérgicas (NANC) se conocen en la actualidad como nervios nitrérgicos, los cuáles son terminaciones nerviosas y se han encontrado en el sistema vascular, gastrointestinal y genitourinario, pero no se conoce actualmente la función específica de ellos en el sistema vascular.

Se ha observado que el NO-sintetasa es un neuroinhibidor del aparato digestivo y que tiene una

importante acción vasodilatadora en las fibras musculares intestinales y prácticamente en todo el aparato digestivo, ya que en el esófago actúa como un mediador de la relajación del mismo, por su efecto sobre las NANC, en el estómago el (NO) puede regular el tono basal y regular el reflejo de acomodación de la comida y líquidos, así también en el intestino delgado y colon hace una acción neuroinhibidora de las fibras NANC. También se ha encontrado que en los plexos de la capa muscular del intestino normal existe una gran cantidad de terminaciones nitrérgicas productoras de (NO).

Como hemos dicho anteriormente también existen terminaciones nitrérgicas en los cuerpos cavernosos y se ha estudiado el papel que tiene en la relajación y erección en la impotencia aunque a la fecha no hay nada confirmado.

3.2. (NO) EN PROCESOS INFLAMATORIOS

El (NO) es un radical libre, por lo tanto se ha relacionado con el proceso inflamatorio.

El NO-sintetasa inducida no es dependiente del calcio o calmodulina, y es capaz de producir grandes

cantidades de (NO) que es la responsable de la citotoxicidad de las células del sistema reticuloendotelial sobre las células tumorales, bacterias, parásitos y virus. Se considera al (NO) como un gas, el cuál es un mediador de la inmunidad inespecífica. Otros mediadores que participan en el proceso inflamatorio como son la citocinas que inducen la síntesis de (NO) por la células endoteliales, neutrófilos y macrófagos. La liberación de (NO) por los fagócitos inflamatorios tiene como resultado la producción de potentes radicales libres, que actúan sobre células normales como las endoteliales, hepatocitos incluso islotes pancreáticos.

En el hígado el (NO) interfiere en la producción de proteínas cuando se encuentran presentes endotoxinas bacterianas. En el proceso inflamatorio del hígado se ha demostrado producción de (NO) tanto por hepatocitos como por célula kuffer.

3.3. (NO) Y SEPTICEMÍA O SHOCK ENDOTÓXICO

El NO-sintetasa inducible se encuentra en las células endoteliales y en el músculo vascular, produciéndose una

gran cantidad de éste, que origina una vasorelajación con hipotensión arterial e hiporreactividad del vaso a las aminas simpáticas.

Al existir una vasodilatación ocasionada por el shock endotóxico aunado a la liberación de NO-sintetasa inducida por las células endoteliales se intensifica la vasodilatación. La hipotensión durante el shock séptico puede reflejar un aumento de la síntesis del (NO).

3.4. (NO) EN HIPERTENSIÓN PORTA

El NO-sintetasa es responsable de la vasodilatación que acompaña al estado hiperdinámico en pacientes con hipertensión porta, aunque este tipo de pacientes muy frecuentemente padece endotoxemia por tanto aumenta más la liberación de NO-sintetasa, así mismo la vasodilatación es más importante en ellos.

3.5. (NO) Y CÁNCER

En recientes estudios se ha observado la participación que tiene el NO-sintetasa en patologías carcinogénicas.

El NO-sintetasa es liberado en grandes cantidades cuando hay una inflamación crónica esto provoca una producción mayor de nitrosaminas carcinogénicas.

3.6. (NO) Y CIRCULACIÓN PULMONAR

Se ha demostrado que el óxido nítrico (NO) en la circulación pulmonar es liberado de forma continua en condiciones basales, independientemente de ser producido por otros estímulos, de tal manera que los niveles de GMPc bajan cuando el endotelio es eliminado de los vasos arteriales. Esta liberación basal de óxido nítrico es importante para mantener un bajo tono vascular pulmonar en el hombre ya que su inhibición provoca un aumento de la resistencia vascular.

También se ha considerado que participa en la vasoconstricción pulmonar hipóxica, ya que permite adecuar el flujo circulatorio a la presión alveolar de oxígeno . Este mecanismo contribuye a mantener el equilibrio de las relaciones ventilación-perfusión pulmonar y en forma secundaria puede producir un aumento de la presión arterial pulmonar.

Se sabe que en el aire espirado en condiciones normales se encuentran de 5- 10 partes por millón (ppm) de (NO). Cuando se emplea en la práctica clínica una inhalación entre 10 y 15 ppm se disminuye la presión arterial pulmonar, mostrándose eficaz en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Además, el (NO) inhalado no tiene acción vasodilatadora sistémica.

3.7. (NO) SISTEMA RESPIRATORIO

Como hemos venido mencionando el estudio del óxido nítrico es de gran importancia, ya que tiene diversas implicaciones en el organismo humano, a diferencia de otros sistemas (cardiovascular, gastrointestinal, etc) en el respiratorio se han tenido avances notables y específicos.

En diferentes estudios han demostrado que el óxido nítrico actúa como mediador de la vía no adrenérgica no colinérgica (NANC), dando como resultado una broncodilatación. También se sabe que el óxido nítrico puede ser liberado conjuntamente con la acetilcolina y actuar como un mecanismo de freno para el reflejo de broncoconstricción colinérgica.

Así también existe una hipótesis que dice que el Factor Relajante Derivado del Epitelio (EpRF), descrito en el epitelio bronquial de la vía aérea es similar al Factor Relajante Derivado del Endotelio (EFDR), ya que tiene algunas similitudes farmacológicas. El Factor Relajante Derivado del Epitelio, también es capaz de relajar ciertos tejidos y regular el tono de la musculatura lisa de la vía aérea.

Anteriormente comentamos que el óxido nítrico tiene afinidad por la hemoglobina por lo que hace una acción selectiva extraluminal dentro del endotelio, se ha utilizado en forma inhalada en pacientes con asma bronquial aunque todavía está en investigación.

CAPITULO 4.

SÍNCOPE VASOVAGAL (VASODEPRESOR).

El síncope es un estado circulatorio inadecuado en el cual se pierde pasajeramente el conocimiento por disminución del riego sanguíneo al cerebro. Siempre hay hipotensión arterial.

El proceso se caracteriza por la caída de la presión arterial acompañada de aparición de diversas manifestaciones neurovegetativas.

En periodo presíncopal temprano puede haber palidez, náusea y sudor; en etapas posteriores, dilatación de las pupilas, bostezo, hiperapnea y bradicardia. Cuando la presión arterial media cae por debajo de los valores críticos, hay pérdida del conocimiento y se observan cambios electroencefalográficos característicos. La bradicardia muchas veces es intensa al comienzo de la pérdida del conocimiento, y pueden observarse pulsos de 50 ó menos por minuto incluso después de la recuperación. La duración del síncope es breve, desde unos pocos segundos a varios minutos. En el periodo postsíncopal el paciente puede quejarse de cefalea,

debilidad, nerviosidad y ligera confusión. El síncope vasodepresor se desencadena en su mayoría por tensiones emocionales bruscas asociadas con miedo, ansiedad o dolor.

El acontecimiento inicial en esta reacción compleja vascular y neurógena, es la dilatación de la red vascular, sobre todo en los músculos periféricos. La vasodilatación en los músculos de las extremidades constituye la respuesta a la pérdida del conocimiento que suele ocurrir al comienzo o al final de la crisis, en cuyo momento puede haber un breve periodo de asistolia

CAPITULO 5

ÓXIDO NÍTRICO Y SÍNCOPE VASOVAGAL

En el organismo humano se ha comprobado que el óxido nítrico (NO) puede ser liberado desde pequeñas a grandes cantidades, dependiendo del tipo de estímulos que se desencadenen, como: Infecciones, Inflamación y/o aplicación de fármacos, etc. De tal manera que se produzca óxido nítrico (NO) por las vías constitutiva o inducida, esto ocasiona desequilibrio en la fisiología normal del organismo humano.

La actividad del sistema nervioso simpático (adrenérgico), controlada por el hipotálamo es el factor de mayor importancia en la regulación del calibre de los vasos sanguíneos periféricos y, en consecuencia, del flujo de la sangre. Las arterias tienen una abundante inervación del sistema nervioso simpático. La estimulación de los nervios de este último ocasiona vasoconstricción y el neurotransmisor que participa es la noradrenalina. La interrupción de dicha actividad, sea por fármacos o simpateclomía, provoca vasodilatación.

Otras hormonas también tienen efectos en la resistencia vascular periférica. La adrenalina, que libera la médula suprarrenal tiene un efecto de vasoconstricción periférica similar al de la noradrenalina sin embargo, las concentraciones bajas de aquella provocan vasodilatación en músculos estriados, corazón y encéfalo. La angiotensina, sustancia que se forma por la interacción de la renina (sintetizada en los riñones) con una proteína sérica, estimula la constricción arterial.

La acetilcolina produce vasodilatación generalizada a nivel arteriolar, reducción de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de conducción y reducción de la fuerza de contracción cardíaca. La acetilcolina induce una clara reducción de la contractilidad porque interfiere en el sistema del AMPc (Adenosín Monofosfato cíclico) y la siguiente fosforilación de proteínas intracélulares responsables de la contracción cardíaca.

La acción cardiovascular más sensible es la dilatación arteriolar (si el endotelio está intacto), por lo que dosis pequeñas de acetilcolina producen exclusivamente hipotensión y taquicardia refleja; Dosis progresivamente mayores reducen la frecuencia cardíaca, provocan bloqueos de conducción y llegan a producir paro cardíaco.

El óxido nítrico (NO) se ha considerado hasta la fecha como un potente vasodilatador, de tal manera que la liberación de éste en el organismo va a ocasionar una relajación vascular importante y con ello una patología .

El (NO) liberado por nuestro organismo como consecuencia del estímulo desencadenante, ocasiona una vasodilatación, por lo tanto existe el riesgo de que se presente el síncope.

En pacientes que presentan síncope por la liberación de óxido nítrico, la hipotensión es más aguda que esta dada por una ruptura en la función de los baroreceptores. Los cambios aferentes de síncope es una aguda reacción hemodinámica producida por un repentino cambio en el sistema nervioso autónomo, el parasimpático aumenta su efecto el cuál produce bradicardia y sinpatoinhibición con vasodilatación arterial y la presión de la sangre que sube al cerebro cae, en estos momentos el individuo podría perder la conciencia. La compresión del seno carotídeo en el cuello incrementa las descargas aferentes desde los baroreceptores carotídeos y provocar reflejos de bradicardia y vasodilatación. Emociones fuertes o un dolor agudo disparan las reacciones vasovagales que son además las causas más

conocidas de síncope. Es mucho más frecuente que el síncope ocurra mientras se está de pie o caminando .-

El endotelio juega un papel importante en la síntesis de óxido nítrico, su acción vasodilatadora es causada en parte por el proceso enzimático de guanilato-ciclasa soluble. La actividad parasimpática es controlada por la acetilcolina que es un importante estimulador de células endoteliales y síntesis de óxido nítrico.

CONCLUSIONES.

Por la recopilación de datos obtenidos hasta ahora, podemos decir, que el óxido nítrico es de gran importancia en la fisiopatología del organismo humano esto que se sabe ha sido resultado de diversos estudios realizados, primero en animales, *in vitro* y posteriormente en humanos, aunque a la fecha todavía existen múltiples hipótesis por aclarar.

El óxido nítrico es liberado a través de diversos estímulos, por lo tanto es muy importante que todo el grupo médico y paramédico se actualice para obtener tales conocimientos de aquí que esté preparado para saber cuales serán sus efectos en el organismo: con lo anterior se puede concluir que:

- El NO se puede producir en el organismo.
- Tiene un potente efecto vasodilatador.
- Tiene un efecto como antiagregante plaquetario y adhesión plaquetaria.
- Relajación de la musculatura digestiva.

- Regulación neurógena no adrenérgica no colinérgica..
- Relajación vascular asociada al shock séptico.
- Tiene un efecto como broncodilatador selectivo..
- Contribuye a mantener el tono vascular pulmonar.
- Participa en la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

Como ya sabemos las vías de producción del óxido nítrico, debemos hacer énfasis en la historia clínica sobre patologías (infecciones, inflamaciones, asma bronquial, etc) existentes, y el tipo de medicamentos (coronarios) que este tomando el paciente, para evitar una potencialización del óxido nítrico y provocar inicialmene un síncope vasovagal- paro cardiorespiratorio y muerte.

Efectivamente la liberación de óxido nítrico en cantidades elevadas puede causar la muerte pero, también administrado en pequeñas dosis y bajo observación del médico puede ser de gran utilidad en la hipertensión pulmonar o en algunos casos de asma ser utilizado como brocodilatador.

El (NO) en su participación en numerosos procesos patológicos, abren nuevas posibilidades de estudio de algunas enfermedades de gran prevalencia y permitirán

el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas en el futuro.

Este trabajo de investigación lo realizamos con el fin de conocer sobre esta nueva área y de esta manera compartir este conocimiento con nuestros compañeros, y como existen múltiples hipótesis por aclarar, los invitamos a seguir de cerca esta investigación tan importante, ya que de esa manera nos mantendremos actualizados y nos permitirá estar a la expectativa en la atención adecuada de nuestros pacientes.

GLOSARIO

- ADMA.- Asimétrica D-Metil-Arginina.
- AMPc.- Adenosín Momofosfato ciclico.
- EDRF.- Factor Relajante Derivado del Endotelio.
- EpRF.- Factor Relajante Derivado del Epitelio.
- GMPC.- Guanosín Monofosfato Ciclico.
- HLA.- Antígeno Linfocitario Humano.
- HPA.- Hipertensión Pulmonar Aguda.
- L-NMMA.-L- Ng-Monometil Arginina.
- NANC.- Fibras no adrenérficas no colinérgicas.
- NMDA.- N-Metil de Aspartato.
- NO.- Óxido Nítrico: Mediador biológico de la L-Arginina.
- Ppm.- Partes por millón.
- SNC.- Sistema Nervioso Central.
- Arginina.- Componente de varias proteínas, ha sido aminoguanidinovaleriánico producto de la digestión de las proteínas. Es una de las hexonas.

Diapédesis.- Paso de los elementos de la sangre, especialmente de los leucocitos, a través de las paredes íntegras de los vasos.

Enzima.- Sustancia capaz de acelerar y provocar ciertos procesos químicos sin sufrir ninguna modificación.

Nitroglicerina.- Líquido oleoso amarillento o incoloro, nitrato de glicerilo de sabor dulzaino, tóxico u muy explosivo, formado por la acción de los ácidos nítrico y sulfúrico sobre la glicerina. Nitrovasodilatador.

Hemoglobina.- Heteroproteína de color rojo existente en los hematíes, de peso molecular 68.000 y cuya función primordial es transportar el O₂ hacia los tejidos.

Hipoxia.- Disminución de suministro de oxígeno a los tejidos, por debajo de las cifras fisiológicas.

Metahemoglobina.- Compuesto formado a partir de la hemoglobina por oxidación del estado ferroso en férrico, fundamentalmente por puentes iónicos. En estado normal en la sangre hay una pequeña cantidad de metahemoglobina, pero las lesiones o los agentes tóxicos convierten mayor parte de hemoglobina en metahemoglobina, que no actúa reversiblemente como portadora de oxígeno.

Prostaciclina.- Producto intermedio en la vía metabólica del ácido araquídónica, formado a partir del endoperóxido de prostaglandina en las arterias y venas. Sustancia inestable, vasodilatadora potente e inhibidora de la agregación plaquetaria.

Oxidación.- Combinación de un elemento o cuerpo con el oxígeno. Desde el punto de vista químico puede ser definida como la pérdida de uno o varios electrones por un elemento o compuesto químico, la pérdida de átomos de hidrógeno o la incorporación o adición de átomos de oxígeno.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Berrazueta JR. Nitric oxide: an intercellular gas with Physiological and toxic actions. New perspectives, Revista Española de Cardiología. 1994 47 (4): 199-208.
- 2.- Botolina V, Nojibi S, Palacino J, et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle . Nature 1994; 368: 850.
- 3.- Casals NR, Barbera JA. Óxido Nítrico: Una molécula importante en las enfermedades respiratorias. Archivos de Bronconeumología 1994 30 (9): 454-461 .
- 4.- Castillo HC et al. Mecanismo de acción de los nitrovasodilatadores. Archivos del Instituto de Cardiología de México. 1994 64 (3): 291-297.

5.- López NF, Paez RA, Toledo PLH. Óxido Nítrico, su importancia en Gastroenterología y Cirugía. Gastroenterología de México 1995 60 (2): 99-105.

6.- Moncada S et al. Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Pharmacological Reviews. 1991 43 (2): 109-134.

7.-Kaufmann H. Neurally Mediated Syncope. Neurology 1995 45 (suppl 5): S-12 S-18.

8.- Cecil L. Tratado de Medicina Interna. Interamericana: 1992. Pp 187, 760-768.

9.- Guyton CA. Tratado de Fisiología Médica. México D.F. Interamericana 1992. Pp 879-891.

10.- Meyers HF. Et al. Farmacología Clínica. México D.F. El Manual Moderno S.A. 1982 Pp 684-689.

11.- Malcolm AL, et al. Medicina Bucal. México D.F. Interamericana 1987. Pp 666-668.

12.- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas.
México D.F. Salvat Duodécima Edición. 1991.