

155



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ÓXIDO NÍTRICO
ENDÓGENO Y SU
APLICACIÓN EXÓGENA

292219

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

ANGELA KARINA FUENTES MUÑOZ

DIRECTORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

VoBo
[Handwritten signature]

MÉXICO, D. F. 2001



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



A Dios por haberme brindado fortaleza e iluminar mi camino para realizar esta meta.

~ Gonzalo mi padre por estar a mi lado y disfrutar de verme realizando mi sueño.

Alicia mi madre, por darme la vida y estar presente en los momentos en los que más la necesité.

A Claudia, Roxana, Marco, Ismael y Adriana mis hermanos por disfrutar de mi alegría.

A Sergio y Alberto mis cuñados por animarme para seguir adelante.

A esos dos angelitos que forman parte de mi familia. Melanie y Alberto.

Ya todas aquellas personas, amigos y compañeros que en algún momento me brindaron su apoyo.

GRACIAS



INDÍCE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO	8
ÓXIDO NÍTRICO ENDÓGENO	
COMO FACTOR DE RELAJACIÓN DEL ENDOTELIO	12
ERECCIÓN DEL PENE	16
ÓXIDO NÍTRICO EN EL SISTEMA NERVIOSO	
- Estrés oxidativo	17
- Daño inmunológico sobre las neuronas	19
- Transmisor	20
- Enfermedad de Parkinson	22
ÓXIDO NÍTRICO EN LA INFLAMACIÓN	
- Artritis reumatoide	27
- Desordenes de la articulación temporomandibular	27
EL ÓXIDO NÍTRICO EN NECROSIS Y APOPTOSIS	
- Síntesis de óxido nítrico para la cintaza inducible	33
- Factores de crecimiento en los que actúa	34
INHIBICIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO	35



INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico es un compuesto químico gaseoso incoloro que tiene un electrón libre y se le denomina radical libre; debido a que tiende a compartir su electrón posee una gran inestabilidad por consecuencia es muy reactivo. Su fórmula es ON ^{1,2}

Este compuesto es **lipofílico** gracias a lo cual se difunde a través de las membranas celulares, que permite su acción rápida, eficiente y a distancia^{1,2}

Para entender la capacidad de difusión a través de las membranas celulares, imaginemos a un ser humano que tiene la capacidad de atravesar las paredes sin necesidad de abrir y cerrar puertas. Que ventaja verdad!.¹

El óxido nítrico se forma en todo el organismo a partir de un aminoácido muy común llamado L- arginina que se obtiene de los alimentos de tipo proteínico (carnes, leche, huevos, habichuelas, nueces, chocolate, palomitas de maíz, gelatina, arroz integral, pasas, etc.)^{1,2,4,5,7}

Su tiempo de vida media es de tres a cinco segundos, este radical libre ha sido denominado el "mensajero perfecto", su acción biológica es local. La mayoría de los estudios sobre el óxido nítrico se han llevado a cabo en las células de mamíferos. En donde puede activar otras enzimas.^{2,3,7}

Este compuesto probablemente tendrá un impacto importante en la medicina y biología vascular. Recientemente se ha encontrado que el óxido nítrico desempeña múltiples funciones fisiológicas:

1. Funciona como una poderosa toxina frente a bacterias y células tumorales liberada por los leucocitos
2. Funciona como molécula mensajera en varias áreas independientes del cerebro para transmitir señales nerviosas entre las neuronas.
3. Funciona como sustancia vasodilatadora en las terminaciones nerviosas parasimpáticas del pené, causando así la erección.



- 4 Posiblemente funciona en algunos de los mecanismos cerebrales de la memoria y el pensamiento.^{3,7}

La investigación sobre la biología del óxido nítrico puede proporcionar la clave para la prevención y tratamiento de una serie de enfermedades vasculares entre ellas arteriosclerosis, la hipertensión, la trombosis, y el shock séptico.³

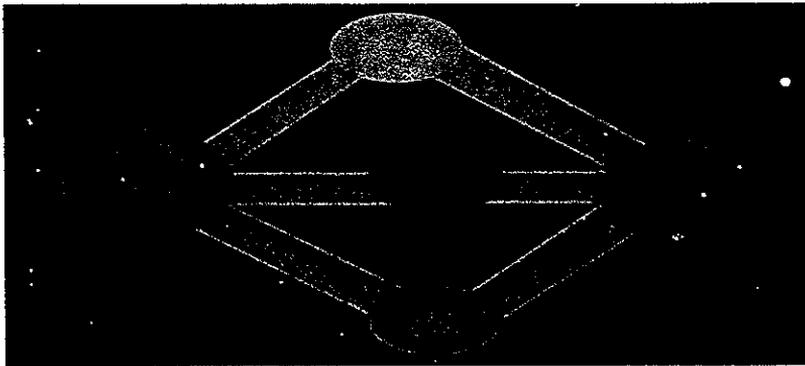


Fig. 1 Óxido Nítrico, compuesto químico gaseoso¹

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Anteriormente al óxido nítrico se le conocían sus acciones citotóxicas, carcinogénica, destructor del ozono, precursor de la lluvia ácida y se encontraba en el humo del cigarro y el smog.¹

El Ferid Murad de la Universidad de Texas en Houston, descubrió en 1977 que la nitroglicerina, un fármaco usado desde hace mucho tiempo para el tratamiento de enfermedades del corazón ejercía su efecto gracias a la síntesis del óxido nítrico en las células endoteliales.^{1,8}



SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es producido a partir de la L-arginina, oxígeno, y NADPH (fosfato de nicotinamida y adenina), este es una proteína que se presenta cuando los neutrófilos fagocitan bacterias y muestran un incremento de oxígeno, hipoclorito y óxido nítrico que es un microbicida potentes. ^{1, 2, 4, 7}

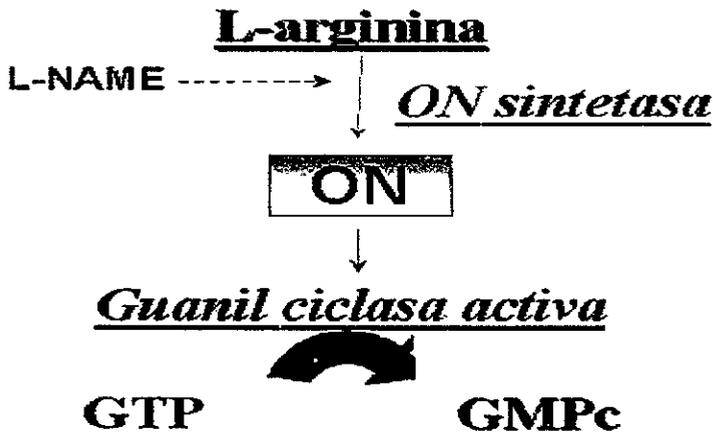


Fig. 2 Esquema que muestra la síntesis de óxido nítrico a partir de la L-arginina y su sitio de acción en la guanil ciclasa activa ¹⁹

El óxido nítrico puede activar o inactivar enzimas y se comporta como tal. Activa a la guanilato ciclasa la cual se encuentra en la superficie de la membrana plasmática de un gran número de células del tejido muscular liso y algunas partes del encéfalo ^{3, 5, 7, 8}

Se genera en todos lados y sus efectos son tan diversos que lo hacen un mediador importante en un vasto número de respuestas fisiológicas y patológicas. ^{5, 7, 8}



ÓXIDO NÍTRICO ENDÓGENO

ÓXIDO NÍTRICO RESPONSABLE DE (FRDE)

En 1986 se propuso que el (FRDE) factor de relajación derivado del endotelio, era el óxido nítrico; fué Moncada quien comparo las propiedades de ambos compuestos. ^{4, 6, 9, 11}

Se sabe que en respuesta a una serie de estímulos tales como la acetilcolina, bradiquinina, histamina, ADP y ATP, el endotelio vascular de las arterias, incluidas las coronarias, libera una sustancia vasodilatadora a la que se denomino EDRF (factor relajante derivado del endotelio) Palmer y Moncada demostraron en 1987 que dicha sustancia es el óxido nítrico. ^{6, 8, 9}

Es fascinante la historia del óxido nítrico, un radical libre con un electrón desapareado, que ocupa un orbital antientlazante, y que por lo tanto es muy inestable, actuando como una hormona paracrina. La acción fundamental, de este compuesto es la relajación del músculo liso de la capa media de las arterias y las venas. La vasodilatación es debido a que el ON estimula e incrementa los niveles intravasculares de la guanilato - ciclasa. Es un nitrovasodilatador endógeno. ^{1, 4, 6, 8}

Pero este compuesto no sólo es fundamental para la regulación del tono vascular en la isquemia y, experimentalmente al menos, en la hipertensión, sino que constituye un sistema universal de comunicación intercelular, se produce en los macrófagos, el sistema nervioso, los hepatocitos, las células de Kupffer, las células epiteliales del riñón, las glándulas suprarrenales, los nervios periféricos, los neutrófilos etc. ^{6, 8, 9}.

Además de comportarse como una hormona paracrina y autocrina, es citotóxico en los macrófagos y neutrófilos, numerosas neuronas cerebrales y un potente antiagregante plaquetario ^{6, 7, 8}



El óxido nítrico es estimulado por las hormonas sexuales (testosterona, progesterona etc.) Si hay una insuficiencia, oclusión o displasia arterial, alteraciones del tejido cavernoso, las células endoteliales no serán capaz de liberar óxido nítrico y prostaglandinas, y se tendrá una vasodilatación permanente en él pene.^{7, 12}

La liberación de Óxido nítrico produce **vasodilatación** y así se produce el proceso de la erección. Se encuentran infinidad de codos cavernosos que actúan como válvulas de contención impiden la fuga venosa. Es decir entra sangre pero no se le deja salir, aquí el ON se encuentra fuera de las células endoteliales y no se permite su acción. Finalizado el acto eyaculatorio se provoca la vasodilatación y vuelve a actuar el ON en las células.^{7, 8, 12}

Aquí actúa el Viagra bloqueando la destumescencia. Es de sumo riesgo si el paciente desea resolver su problema con este medicamento, estaría en peligro puede ocasionar priapismo y/o trastorno cardiovasculares severos y puede perturbar los sistemas de autodefensa del organismo.²¹

ÓXIDO NÍTRICO EN EL SISTEMA NERVIOSO

PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EN EL ESTRÉS OXIDATIVO.

El estrés es una respuesta de adaptación de los seres vivos, cuando se encuentran en un medio ambiente hostil y debe deberse a numerosos factores como infecciones, traumatismos, quemaduras, cirugías, cansancio, trabajo etc.¹¹

Cuando la respuesta de adaptación implica la producción de radicales libres altamente reactivos, en particular con oxígeno, en la célula algunas reacciones enzimáticas son las causantes de la generación de radicales libres. El óxido nítrico, y súper óxido. Los animales con índice metabólicos altos tienden a tener vidas más cortas y esto se puede relacionar con la producción de altas concentraciones de radicales libres.^{6, 11}



El óxido nítrico es estimulado por las hormonas sexuales (testosterona, progesterona etc.) Si hay una insuficiencia, oclusión o displasia arterial, alteraciones del tejido cavernoso, las células endoteliales no serán capaz de liberar óxido nítrico y prostaglandinas, y se tendrá una vasodilatación permanente en él pene.^{7 12}

La liberación de Óxido nítrico produce **vasodilatación** y así se produce el proceso de la erección. Se encuentran infinidad de codos cavernosos que actúan como válvulas de contención impiden la fuga venosa. Es decir entra sangre pero no se le deja salir, aquí el ON se encuentra fuera de las células endoteliales y no se permite su acción. Finalizado el acto eyaculatorio se provoca la vasodilatación y vuelve a actuar el ON en las células.^{7, 8, 12}

Aquí actúa el Viagra bloqueando la destumescencia. Es de sumo riesgo si el paciente desea resolver su problema con este medicamento, estaría en peligro puede ocasionar priapismo y/o trastorno cardiovasculares severos y puede perturbar los sistemas de autodefensa del organismo.²¹

ÓXIDO NÍTRICO EN EL SISTEMA NERVIOSO

PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EN EL ESTRÉS OXIDATIVO.

El estrés es una respuesta de adaptación de los seres vivos, cuando se encuentran en un medio ambiente hostil y debe deberse a numerosos factores como infecciones, traumatismos, quemaduras, cirugías, cansancio, trabajo etc.¹¹

Cuando la respuesta de adaptación implica la producción de radicales libres altamente reactivos, en particular con oxígeno, en la célula algunas reacciones enzimáticas son las causantes de la generación de radicales libres. El óxido nítrico, y súper óxido. Los animales con índice metabólicos altos tienden a tener vidas más cortas y esto se puede relacionar con la producción de altas concentraciones de radicales libres.^{6, 11}



ENFERMEDAD DE PARKINSON

Esta es un trastorno neurológico degenerativo, lentamente progresivo que se caracteriza por temblor en reposo, movimientos típicos de los dedos, ausencia de expresión facial, marcha característica, hay destrucción de las neuronas de los ganglios basales con pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra, debido a la producción de radicales libres en el cerebro. Afecta a personas de más de 60 años.^{5, 7, 13}

El estrés oxidativo parece desempeñar un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad.^{11, 13}

Se ha demostrado que esta sustancia ocasiona daño oxidativo sobre el ADN y la presencia de lipoperoxidasa. Y síntesis de óxido nítrico por los antígenos del cerebro (macrófagos y astrositos).¹³

Los trastornos neurológicos degenerativos como son enfermedad de Parkinson, Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis múltiple, envejecimiento, etc. Puede ser la consecuencia de un estrés oxidativo persistente durante mucho tiempo.^{7, 11 13}

En resumen, una persona a temprana edad debe liberarse del estrés o en su vejez puede adquirir alguna de estas enfermedades de tipo degenerativas, a causa de la liberación de los antígenos en el cerebro, los cuales liberan óxido nítrico y provoca daño o destrucción neuronal.^{6, 11}

Otros radicales libres son los iones metálicos, el átomo de hidrógeno, algunos compuestos inorgánicos comunes, como ya se menciono el óxido nítrico, y el dióxido de nitrógeno.²⁶

El daño por radicales libres contribuyen a al lesión química y por radiación, a toxicidad por oxígeno y envejecimiento celular, destrucción de microbios por células fagocíticas, daño inflamatorio y destrucción de tumores por macrófagos.¹³

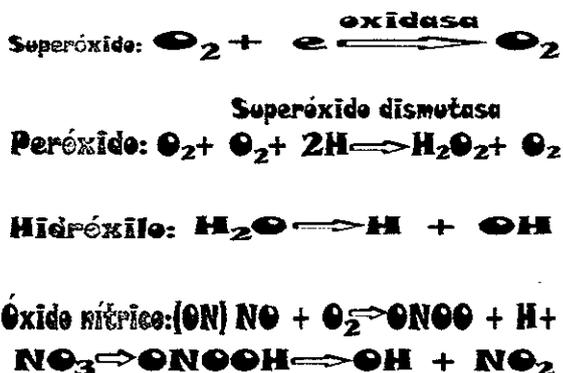


Fig 6 Radicales libres más frecuentes en patología.²⁶

ÓXIDO NÍTRICO EN LA INFLAMACIÓN

La inflamación es la respuesta del cuerpo a un insulto, es un mecanismo de defensa. Como respuesta inmediata se observa una vasoconstricción gradualmente los vasos vuelven a abrirse y la circulación se hace más rápida en este cambio de vasodilatación hay una liberación de óxido nítrico por las células endoteliales (factor de relajación derivada del endotelio) Al hacerse la circulación más lenta empieza la migración de leucocitos que se pegan en la pared vascular, algunos de ellos se fijan a la superficie endotelial y otros rodean lentamente al vaso.^{3, 5}

Estos mediadores químicos brindan la formación de edema como consecuencia de la extravasación de líquido y proteínas de la microcirculación local y acumulo de leucocitos polimorfonucleares.^{5, 6, 7.}



En las muestras de fluido sinovial con desordenes de la articulación temporomandibular. Se determinaron cambios óseos, como corrosión, descomposición del disco, osteoartritis. En los estudios con inmunofluorescencia se encontraba presentes en grandes cantidades.^{5 17}

En la osteoartritis se encontró con estudios realizados con inmunofluorescencia (0.377 mol/l de m), en fracturas de rodilla (0.354 mol/l) Este gas es un mediador inflamatorio potente, y juega un papel importante en la patogénesis de estos trastornos.^{17, 20}

Los glucocorticoides como tratamiento antiinflamatorio inhiben la síntesis del óxido nítrico. En inflamaciones crónicas, se observa una hiperemia capilar, hiperplasia del líquido sinovial hablando de desordenes de la articulación temporomandibular, histológicamente se realizan varios cambios celulares que incluyen a varias citocinas (Interleucina 1, 6, factor de necrosis de tumor α y β).^{16, 17}

El origen del óxido nítrico puede ser por varios mecanismos, células endoteliales, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y condrocitos etc.^{3, 6, 11, 17}

Como se ha mencionado este compuesto esta involucrado en diversas enfermedades inflamatorias. La producción incontrolada del óxido nítrico por parte de los macrófagos es en caso de Shock Séptico produce vaso dilatación periférica extrema por consiguiente hipotensión que provoca este estado de shock.^{5, 6 7, 16}

La septicemia y el shock endotóxico son manifestaciones extremas de reacciones inflamatorias agudas causadas por bacterias gramnegativas y sus endotoxinas. Actualmente hay pruebas de que estos síntomas se deben a una síntesis aumentada de esta molécula.^{5, 7}



EL ÓXIDO NÍTRICO EN NECROSIS Y APOPTOSIS

La consecuencia de la necrosis depende de la extensión y del tejido donde se producen, condiciona la liberación de mediadores químicos de la inflamación de origen endógeno, por lo que se convierten con frecuencia en focos de inflamación aguda o crónica. Si la necrosis es en superficies epidérmicas o mucosas, se producen úlceras. El tejido necrótico

tiende a evacuarse al exterior para formar fistulas, dejando tras de sí cicatrices, quistes o pseudoquistes. A veces, restos celulares condiciona a la aparición de reacciones inmunes por formación de anticuerpos contra componentes subcelulares o autoantígenos alterados por desnaturalización. La calcificación es muy frecuente en cualquier tipo de tejido necrótico.^{5, 7, 26}

La apoptosis es una forma activa de necrosis celular programada genéticamente en respuesta a señales moleculares externas o internas.⁵

Los factores que inician la apoptosis son muy variados; entre ellos están: la estimulación de receptores específicos como TNF- y fas, la elevación de calcio intracelular, la radiación, diversas sustancias tóxicas y fármacos quimioterápicos. También existen agentes reguladores de la apoptosis, generalmente factores de crecimiento, que la suprimen y ponen marcha la proliferación y/o diferenciación celular.^{5, 26}

Los fenómenos bioquímicos que se producen durante la apoptosis son numerosos. Inicialmente tiene lugar una disminución de la síntesis de RNA y proteínas, pérdida de agua y iones, por lo que el citoplasma se condensa y aumenta la densidad celular. La señal final que mata la célula es desconocida, aunque se ha sospechado del aumento de calcio intracelular, que establecería los cuerpos apoptóticos para prevenir la rotura de lisosomas y la entrada de componentes biológicamente activos al espacio extracelular.²⁶

El DNA se degrada por rotura de la cadena en los nucleosomas, estos fragmentos se detectan fácilmente por electroforesis y son la banda característica de la apoptosis.^{5, 6, 8, 26}

El control genético de la apoptosis se establece por medio de tres tipos de genes: 1) genes propios de la apoptosis, que definen qué células van a morir en un tiempo determinado; 2) genes ejecutores de la muerte celular, que regulan el programa promocionando o



Se han realizado varios estudios en células tumorales que su producción excesiva de óxido nítrico estimula a estos factores, estos actúan sobre varios oncogenes, en la actualidad se han reconocido genes diferentes a estos que intervienen en el desarrollo de algunos tipos de cáncer

- Gen RB1 en el cromosoma 13 a 14
- Gen p53 brazo corto del cromosoma 17

FACTORES DE CRECIMIENTO EN LOS QUE ACTÚA EL ÓXIDO NÍTRICO

- Interleucina 1 (IL-1) Estimula la producción de IL2
- Interleucina 2 (IL-2) Estimula la proliferación de las células
- TGF α Estimula la producción de numerosas células epidérmicas y Epiteliales.
- TGF β Ejerce tanto efectos estimuladores como inhibidores sobre ciertas células.
16, 17

Los factores de crecimiento actúan sobre muchos tipos diferentes de células (sanguíneas, las células del sistema nervioso, del tejido mesenquimatoso y epitelial) causan una respuesta mitógena en su blanco. También actúa en el factor inhibidor de crecimiento por ejemplo (TGF – β) actúa en los fibroblastos. Estos factores son sintetizados en cualquier célula del cuerpo y pasar a la circulación para alcanzar a su blanco. ^{15, 17}

En algunas neoplasias sólidas con crecimiento vascular el desarrollo tumoral es más rápido debido a que hay un incremento de óxido nítrico.

- -TNF α (factor de crecimiento epidérmico)
- -TGF β factor de crecimiento estimulador e inhibidor
- -IL – 1 interleucina estimula la producción de IL-2
- -IL – 2 interleucina 2 estimula la proliferación de células T. ^{6, 7}



Para poder reproducirse e incrementar su tamaño, los tumores necesitan un continuo flujo de sangre que les lleva toda clase de sustancias nutritivas. Por lo tanto si se bloquea este riego sanguíneo, se puede impedir el crecimiento de los tumores, al dejarlos sin nutrición ^{5, 22}

Normalmente, cuando el cáncer se extiende, las células de un tumor desencadenan un crecimiento acelerado de vasos sanguíneos, que se le denomina angiogénesis o neovascularización, que permite a los tumores reproducirse e incrementar su tamaño, gracias al continuo flujo de alimentos que le llegan de la sangre ²²

Se ha descubierto que es posible bloquear los vasos sanguíneos de los tumores malignos sin tener que recurrir a la quimioterapia, usando la endostatina que es una proteína natural que inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos. Al no recibir un flujo continuo de oxígeno y nutrición, todos los tumores se quedaron reducidos a un tamaño microscópico, totalmente inofensivo, y así se impide la síntesis de óxido nítrico y muchas otras sustancias que en determinado caso contribuirían al crecimiento del tumor. ^{5, 22}

El éxito de la terapia se debe, sin duda alguna, a que las células que componen la membrana de los vasos sanguíneos (células endoteliales) no tienen la misma capacidad para generar mutaciones genéticas que las células de un tumor ^{3, 5, 6, 7}

INHIBICIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO

Se ha demostrado que los glucocorticoides, hidrocortisona y cortisol inhiben la síntesis de ONS dependiente de Ca. Es de suma importancia conocer las diversas acciones terapéuticas y tóxicas de estos compuestos y al aplicarlos puede revelar la importancia de óxido nítrico en diversas situaciones. ^{8, 9}

La inhibición de óxido nítrico puede explicar las acciones antieritema, y antiedema, así como el efecto beneficioso que los glucocorticoides ejercen en el shock endotóxico, asma y artritis reumatoide, donde este radical libre puede ser el responsable de la vasodilatación patológica y del daño tisular. ^{8, 9}



APLICACIÓN EXÓGENA DE ÓXIDO NÍTRICO

ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

La función terapéutica del óxido nítrico administrado de manera exógena se basa en su actividad vasodilatadora directa y en la duración extremadamente breve de su acción. El ON puede producir también **broncodilatación** clínicamente útil. Se puede inhalar en concentraciones bajas (60ppb a 60ppm) para la vasodilatación pulmonar selectiva y la mejoría de la oxigenación. La selectividad por la circulación pulmonar se debe a la vía de administración por inhalación y a su desactivación rápida por la función terapéutica del óxido nítrico administrado de manera exógena por la hemoglobina en la sangre pulmonar, de modo que las concentraciones vasoactivas no llegan a la circulación general. La única ventaja de la vía inhalada es la descarga preferente hacia regiones bien ventiladas del pulmón, que incrementa la oxigenación a mejorar el equilibrio entre ventilación y perfusión.^{23, 24, 26}

Aunque su uso sigue considerándose experimental, el óxido nítrico se ha empleado con utilidad en algunos pacientes con circulación fetal persistente, hipertensión pulmonar secundaria a disfunción cardíaca o intervención quirúrgica, o en caso del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto.^{24, 26}

El óxido nítrico es también un oxidante tóxico; puede ocurrir toxicosis pulmonar con concentraciones de 50 a 100ppm. Parte de su toxicidad puede deberse a la oxidación hasta dióxido de nitrógeno en presencia de altas concentraciones tanto de óxido nítrico como de oxígeno, y tiene rapidez suficiente para requerir la mezcla de los gases junto a la cama del paciente, de preferencia en la rama inspiratoria del circuito respiratorio.

Se dispone del óxido nítrico en diversas diluciones en nitrógeno comprimido para prevenir su oxidación.^{23, 26}

El óxido nítrico inhalado es hoy en día, el único vasodilatador pulmonar selectivo efectivo, cuando es motorizado de forma apropiada, apoyaría su uso frente a otros vasodilatadores de administración sistémica, tales como la tolazolina y prostaciclina.^{5, 7, 23, 24}



El oxígeno hiperbárico puede resultar útil también en la anemia grave a corto plazo, puesto que se puede disolver oxígeno suficiente en el plasma a 3 atmósferas APRA satisfacer las necesidades metabólicas.^{26 27}

La oxigenoterapia hiperbárica se ha empleado también en trastornos tan diversos como esclerosis múltiple, lesión traumática de la médula espinal, accidentes vasculares cerebrales, injertos y fracturas óseas y lepra²¹

TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE RAYNAUD

La enfermedad de Rynaud es un trastorno vasoespásmico funcional que afecta a pequeñas arterias y arterioas de las extremidades, sobre todo en mujeres jóvenes aparentemente sanas. Sobre todo de dedos y manos, y ocasionalmente de la punta de la nariz y de los pies. El frío y los estímulos emocionales desencadenan la respuesta y de los de dedos se ponen blanco, posteriormente azules y por último rojos. La enfermedad suele tener una evolución benigna, pero en casos crónicos de larga evolución aparecen alteraciones tróficas con atrofia de la piel, tejido subcutáneo y músculos. Son raras la ulceración y la gangrena isquémica. Se desconoce la causa, pero se supone que tiene relación con alguna forma de labilidad de la innervación vegetativa de los vasos afectados. Los síntomas se deben a la vasoconstricción^{6, 26}

El fenómeno de Raynaud. Se caracteriza también por sensibilidad al frío, dolor y cambios de color de la piel, pero es siempre secundario a algún trastorno subyacente, a menudo algún proceso que causa lesiones orgánicas en la pared arterial.^{6, 26}

Un gel con óxido nítrico mejora el flujo en la enfermedad de Rynaud. En los dedos puede incrementar el volumen del flujo sanguíneo, por la que los vasos sufren constricciones en respuesta al estrés o al frío^{26, 27}

La sustancia del gel incluye óxido nítrico obtenido a partir de ácido ascórbico y nitrato de sodio²⁷



CONCLUSIONES

Es fascinante el conocimiento de las acciones del óxido nítrico, este radical libre con un electrón desapareado, que tiene una gran capacidad de penetrar la membrana plasmática. No obstante, es fundamental para la regulación del tono vascular en la isquemia y en la hipertensión, sino que constituye un sistema universal de comunicación intercelular. Además de comportarse como una hormona paracrina y autocrina es citotóxico, citostático y un potente antiagregante plaquetario.

En los procesos patológicos del ser humano actúa como intermediano y su conocimiento puede abrir las puertas para entender importantes mecanismos de salud y enfermedad. Debido a que este importante compuesto se sintetiza en muchas células incluyendo macrófagos, el sistema nervioso, hepatocitos, nervios periféricos, neutrófilos, células de Kupffer, células epiteliales del riñón, células endoteliales, condrocitos etc. Además de actuar como sustancia transmisora que se encuentra sobre todo en las zonas del encéfalo que son responsables de la memoria y el comportamiento a largo plazo, es un vasodilatador, previene la formación de trombo patológico en las arterias, es bactericida, ocasiona bastantes beneficios en el organismo pero un desequilibrio en su síntesis podría ocasionar trastornos neurológicos, puede contribuir a la apoptosis y necrosis y en largo plazo podría ocasionar una enfermedad neurodegenerativa.

La investigación sobre la biología de este radical libre puede proporcionar las claves para la prevención y tratamiento de una serie de enfermedades vasculares humanas que probablemente tendrá un impacto importante en la medicina y biología vascular.



GLOSARIO

Alzheimer: Enfermedad neurodegenerativa caracterizada por demencia prenil, confusión, inquietud, alteración del lenguaje, incapacidad para realizar movimiento la enfermedad suele empezar al declinar la edad media de la vida.

Aniogénesis: Es una neovascularización cuando el cáncer se extiende, las células de un tumor desencadenan un crecimiento acelerado de los vasos sanguíneos.

Angiotensina II: Polipéptido De la sangre que produce vasoconstricción aumento de la presión arterial y liberación de aldosterona para la corteza suprarrenal Producida por el hígado, circula constantemente en la sangre. Disminuye la tasa de filtración glomerular.

Anticuerpos: Inmunoglobulina esencial en el sistema inmunitario, producida por el tejido linfoide en respuesta a bacterias, virus o otras sustancias antigénicas

Apoptosis: Muerte celular programada

Arteriosclerosis: Enfermedad que se caracteriza por engrosamiento, pérdida de la elasticidad calcificación de las paredes arteriales que condiciona una disminución del riego sanguíneo.

Atelectasia: Obstrucción del bronquiolo respiratorio. Edema pulmonar y necrosis del epitelio

Autocrino: La síntesis de la célula actúa en sí misma.

Bradicinina: Mediador químico vasoactivo.

Broncodilatación: Aumento de la luz de los bronquios que permite un mayor flujo de aire hacia los pulmones y a la inversa.



Radical libre Se le denomina así a las moléculas reactivas que tienen un número impar de electrones en las órbitas periféricas (iones metálicos, el átomo de Hidrógeno, compuestos inorgánicos óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno)

Shock séptico. Shock que se produce en la septicemia por la liberación de endotoxina procedente, de ciertas bacterias que determina una disminución de la resistencia vascular, con caída de la presión arterial

TNF α Factor de crecimiento epidérmico

Trombina: Enzima formada en el plasma durante el proceso de coagulación a partir de la protombina, calcio y tromboplastina Induce el paso de fibrinogeno a fibrina esencial para la formación de coágulo

Trombosis: Situación vascular anormal en que se desarrolla un trombo en el interior de un vaso sanguíneo



REFERENCIA

1. Article El óxido nítrico, salud y bienestar a través de la comunicación, boletín electrónico, 20 de febrero 2001.
2. Lamas S Bioquímica y biología molecular del óxido nítrico Centro de investigación biomédicas Vol 14 No. 3 Madrid, Agosto de 1999
3. Pérez R El papel del óxido nítrico en la hemodinámica Revista Cubana estomatológica Vol 34 No 2 año 1976 pp 84-86
4. Carl. N Nitric Oxide synthases: roles, tolls, and controls Revista Cell. Vol 78. No.23 Septiembre 1994 pp 915-918
5. Robbins K. C Patología Humana Sexta edición Mc Graw. Hill- Interamericana 1999 pp 41-46.
6. Tresguerres J A F Fisiología Humana Ed. Mc Graw- Hill Interacional 1999. pp 32, 425-427, 835-852
7. Guyton H Fisiología médica. Novena edición Ed Interamericana, Mc Graw- Hill 1997 pp 220, 355, 618
8. Andreis L.J. Amado M.D Barrachina J.R Óxido nítrico endógeno y fármacos vasodilatadores Editorial Berrazuela J.R. 1994. pp 10-29.
9. Lancaster J. Nitric Oxide principales and acciones Editorial J. B Pp. 289-325
10. Lehninger A.L. Nelson DL. Principios de bioquímica Segunda edición 1995 pp 760-762.
11. García T.F. El estrés de recién nacido y los autoanticuerpos anticerebro del adulto. Acta pediátrica Mexicana. Vol. 2 No. 1. enero-febrero 1999 pp 15-21
12. Barreiro H. Viagra y riesgos. Recortes periodísticos (diario Clarín de Buenos Aires) 1 de septiembre de 1998.
13. Martignoni E. Marcadores periféricos del estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson. Free Radc- Biol.-Med Vol. 27 1999. pp.428-437.
14. Riobo N. Producción de óxido nítrico por neutrófilos humanos normales y en la enfermedad de Parkinson. Movement Disorders. Vol 11. No.3 1996 pp 261-267.
15. Samar B. A. Mehcanistic análisis of nitric oxide induced cellular toxicity. Nitric Oxide biology and cheminsty. Vol.1 No. 2 pp 130-144 April 1997
16. Hernández R. N. A El óxido nítrico radical libre con efecto pro y antitumoral. Revista del Instituto Nacional de Cancerología México 1996. Vol.42. No.1 pp.31-36.