

Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica

Volumen
Volume **11**

Número
Number **2**

Mayo-Agosto
May-August **2003**

Artículo:

Mecanismo de acción del óxido nítrico en el organismo y su acción como agente terapéutico

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Cardiología

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Mecanismo de acción del óxido nítrico en el organismo y su acción como agente terapéutico

Lic. Enf. Beatriz Sánchez Hernández*

* Jefe de Servicio de Terapia Intensiva Postquirúrgica. Turno vespertino del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

RESUMEN

En la presente revisión bibliográfica se analiza el óxido nítrico (NO) como elemento del medio ambiente, su participación en algunas funciones del organismo así como su uso terapéutico, se elabora este artículo con propósito de brindar información actualizada al profesional de enfermería y le permita tomar medidas estándar de seguridad ocupacional, así como fundamentar sus cuidados específicos en pacientes con este tratamiento. El óxido nítrico tiene una gran importancia en procesos fisiológicos y fisiopatológicos, sus aplicaciones en anestesiología y unidad de cuidados intensivos son variados debido a su capacidad de vasodilatador pulmonar. A partir del año 1999 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se utiliza este gas en el servicio de terapia intensiva como tratamiento de hipertensión pulmonar (HTP) en el postoperatorio de la cirugía cardíaca, tanto en niños como en adultos. Su uso es cada día más frecuente, dentro de sus desventajas se encuentra el costo económico elevado, las medidas de seguridad que exige la administración, esto sin embargo se compensa ya que se ha demostrado "la reducción de los tiempos promedios de estancia de pacientes con estas patologías y que su uso ha permitido aumentar la supervivencia de estos pacientes".

Palabras clave: Óxido nítrico, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT

In the present bibliographical review the nitric oxide is analyzed as element of the environment, chemical and biological properties, participation in some functions of the organism as well as his therapeutic use, with the intention of offering information updated to the professional of nursing and him her it he, she, allows to take measurements standard of occupational safety, as well as to base its, her elegant specifics on patients with this treatment. The nitric oxide has a great importance in physiological processes and physiopathologic, its applications in anesthesiology and unit of intensive care they are changed due to its capacity of vasodilative pulmonary. From the year 1999 in the National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez" is used this gas in the service of intensive therapy as treatment of pulmonary hypertension (HTP) in the postoperative one of the cardiac surgery, both in children and in adults. Its use is every more frequent day, inside its, disadvantages one finds the cost economic raised, the safeties measurements that it is required the administration, this nevertheless is compensated since the reduction of the times has been demonstrated averages of stay in this pathologies and has allowed to increase the survival of the patients.

Key words: Nitric oxide, pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del NO en la década pasada abrió una gama de investigación a nivel biológico y fisiopatológico. El NO no es un gas inocuo por lo tanto sus concentraciones ambientales están reguladas. Por vía inhalatoria su toxicidad se produce fundamentalmente por la oxidación a dióxido de nitrógeno (NO₂) y por la combinación con la oxihemoglobina. Se atribuyen diversas funciones a este gas entre las cuales sobresalen su participación en la dilatación a nivel vascular,

Recibido para publicación: 22 de diciembre 2002
Aceptado para publicación: 10 de febrero 2003

Dirección para correspondencia:
Beatriz Sánchez Hernández
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez",
Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, C.P. 14080,
Tlalpan, México, D. F.
Teléfono 55732911 Ext. 1405.

agregación plaquetaria y otros. Siendo de mayor relevancia los mecanismos descendentes de vasoconstricción en el circuito pulmonar, encaminando la terapéutica en forma predominante a su uso como fármaco vasodilatador con resultados satisfactorios aun con controversias en cuanto a su utilización.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1846 Ascanio Sobrero sintetiza por primera vez la nitroglicerina explosiva, a mediados del siglo pasado, Sir Lauder Brunton (1667) descubrió que la inhalación de nitrito de amilo suprimía la angina de pecho. En 1879 William Murrell introdujo la nitroglicerina sublingual, que fue el único tratamiento de la angina de pecho hasta 1962 en que aparecieron los betabloqueadores. En 1977 un grupo de investigadores encabezado por Murad, describió que el NO activaba una guanilato-ciclasa cerebral, lo cual fue considerado como un fenómeno bioquímico sin significado fisiológico evidente. La historia moderna empieza con Furchgott que en 1980 descubre que el endotelio intacto estimulado por algunas sustancias como acetilcolina, bradiquinina, producía una sustancia que relajaba el músculo liso o factor relajante derivado del endotelio; él sugirió que podría ser el óxido nítrico, un hecho que demostraron Palmer, Ferrige y Moncada. El NO es un gas y una sustancia inorgánica muy primitiva que Moncada la ha encontrado en los peces y en el cangrejo herradura (un crustáceo muy primitivo que apareció en el período Cámbrico hace unos 400 millones de años), es más que un regulador cardiovascular. Como señalaron Elizabeth Cultots y Daniel Koshland en Science cuando el NO fue declarada la molécula del año en 1992, de un vago gas tóxico (uno de los elementos del smog) se convierte en un poderoso gas al que se le atribuye participación en varios efectos en el organismo. En 1998 se concede el Premio Nobel en fisiología y medicina a Robert Furchgott, Ferid Murad y Louis Ignarro por su participación en la aclaración de la historia del NO.¹ En 1999 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en el servicio de terapia intensiva postquirúrgica se inicia el uso de este gas en pacientes pediátricos operados de cardiopatías congénitas que presentan hipertensión pulmonar (HTP) y en pacientes adultos operados de tromboendarterectomía con resultados favorables.

Propiedades físicas y químicas del óxido nítrico

El NO es un mediador químico endógeno cuyo efecto predominante es la vasodilatación también llamado

monóxido de nitrógeno o monóxido de mononitrógeno es producido en la naturaleza a partir de combustibles fósiles, siendo rápidamente oxidado a óxido nítrico. En la naturaleza se encuentra a razón de aproximadamente 10 partes por billón (las partes por billón se utilizan para determinar la concentración de una sustancia química en un volumen, este volumen se divide en un billón de partes iguales y cada billonésima parte de éste corresponde a la sustancia de nuestro interés). La molécula de NO está compuesta por un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Carece de carga, lo cual le permite difundir libremente a través de las membranas celulares.²

El NO se obtiene de la oxidación del amoníaco (NH_3) a temperaturas superiores a 500°C empleando catalizadores de platino. Es inestable termodinámicamente a temperatura ambiente, en estado gaseoso no tiene tendencia a formar dímeros, en estado líquido es de color azul y forma dímeros, reacciona con el oxígeno de la atmósfera a temperatura ambiente, formando dióxido de nitrógeno (NO_2). La exposición de NO a 100 y 150 ppm durante 30 a 60 minutos, causa edema pulmonar, (las partes por millón se utilizan para determinar la concentración de una sustancia química en un volumen, este volumen se divide en un millón de partes iguales y cada millonésima parte de este volumen, corresponde a la sustancia de nuestro interés). Debe consumirse únicamente en lugares bien ventilados o con ventilación forzada, utilizar equipos de respiración autónomos en sitios de emergencia, monitores ambientales para la detección de fugas de NO y NO_2 , mantener salidas de emergencia en los sitios de consumo y deberá almacenarse en cilindros de aluminio con válvulas de acero inoxidable.^{3,4}

Síntesis y mecanismos de acción del NO en el organismo

El NO es el factor endógeno relajante del endotelio más importante, provocando dilatación del músculo liso vascular en respuesta a la estimulación celular endotelial. Es sintetizado en las células endoteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa (SON), que utilizando como sustratos el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), y el oxígeno, convierte la L-arginina en NO y citrulina.

Estímulos mecánicos como el flujo pulsátil y la tensión de rozamiento que éste provoca en la célula endotelial, unido a un rígido control de los niveles de ion calcio en el líquido extracelular, constituyen los patrones reguladores de la síntesis y liberación

de NO en el endotelio. En las células endoteliales y en las neuronas, SON está presente de forma constitutiva y puede ser activado rápidamente por el incremento en la concentración citoplasmática de calcio en presencia de modulina. El calcio activa la SON que transforma la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico. Este último se difunde al músculo liso vascular y activa a la guanilato ciclasa soluble y aumenta los niveles de GMPc que provoca la relajación del tejido muscular.⁵

Existen evidencias de que es sintetizado también, en endocardio, miocardio y músculo papilar. La enzima SON, presenta 3 isoformas:

- Las formas “constitutivas”, incluyendo **la forma endotelial** (eNOS, NOSIII), la cual media las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes.
- **La forma neuronal**, son calcio-calmodulina dependientes, y están presentes en el endotelio, plaquetas, miocardio, tejido nervioso y músculo esquelético. Sintetizan NO en pequeñas cantidades en respuesta a la estimulación del receptor.
- **La forma “inducible”**, es Ca-independiente. La misma puede ser liberada de células endoteliales, músculo liso vascular, miocitos, macrófagos y neutrófilos, astrocitos, luego de la exposición de éstas células a citoquinas y endotoxinas. Sintetiza NO en grandes cantidades.⁶

Aunque el NO no es selectivo para la circulación pulmonar, éste se elimina rápidamente de la circulación, por lo que al suministrarse por inhalación produce vasodilatación pulmonar sin llegar a originar vasodilatación sistémica.⁷

Funciones importantes que cumple el óxido nítrico en el organismo

Tiene efecto modulador del tono vascular donde el sistema nervioso controla la liberación de NO a nivel de los vasos; los nervios parasimpáticos que terminan en las arterias cerebrales, retinianas, renales, pulmonares y gastrointestinales contienen SON que al liberar NO difunde hacia las células del músculo vascular liso, originando vasodilatación. Como neurotransmisor central y periférico. Mecanismo inmunológico, en algunas situaciones, el SON inductible de los macrófagos, produce grandes cantidades de NO, que inhibe la producción de adenosin trifosfato y de ADN, por consiguiente impide la proliferación patógena de bacterias, hongos y parásitos. La excesiva produc-

ción de NO por parte de los macrófagos en el caso de shock séptico, puede producir marcada vasodilatación periférica con la consiguiente hipotensión. Efectos sobre la agregación plaquetaria, el óxido nítrico producido a nivel del endotelio vascular, difunde hacia la pared de los vasos, pero también hacia la luz, ingresando al interior de las plaquetas, este óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria disminuyendo la coagulación. Entre otros efectos en el organismo numerosos autores estudian la participación del NO en múltiples procesos fisiológicos y patológicos: en el aprendizaje y la memoria, en la regulación del sueño, en la reproducción, puede estar asociado con trastornos patológicos de la enfermedad de Alzheimer, en el asma bronquial posee acción vasodilatadora y actúa como neurotransmisor y mediador de la inflamación, en la disfunción de células B de los islotes pancreáticos en la diabetes mellitus insulino dependiente, que causa inhibición de la secreción de insulina.⁶

Uso terapéutico del NO

Existen en la actualidad indicaciones terapéuticas como en HTP del recién nacido, falla cardíaca derecha, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), trasplante de pulmón, entre otras indicaciones se utiliza como diagnóstico de reversibilidad de la HTP, previo al trasplante de corazón y a la corrección de cardiopatías congénitas en recién nacidos, su administración preventiva de la HTP, en pacientes de alto riesgo de presentar crisis de HTP en el postoperatorio, de 24-48 horas después de la circulación extracorpórea.

Farmacocinética

La administración sistémica de NO no es posible debido a su rápida inactivación por la hemoglobina. El NO es 1,000 a 3,000 veces más afín por la hemoglobina que el O₂, sin embargo, cuando se administra por vía inhalatoria, el NO difunde del alvéolo a la circulación pulmonar produciendo vasodilatación a dicho nivel, pero la inactivación a nivel sanguíneo impide sus efectos sistémicos, esto lo diferencia del resto de los vasodilatadores. Su inicio de acción en la HTP es de 1 a 15 minutos. La mejoría de la presión arterial pulmonar (PAP) y de la saturación de O₂ puede ser abrupta o gradual especialmente en los postoperatorios de pacientes con cardiopatías congénitas. Se metaboliza en tres formas: 1) mediante la formación de

NO₂ al reaccionar con el O₂ de la sangre, 2) al reaccionar con la hemoglobina para formar metahemoglobina, donde el hierro ha sido oxidado desde el estado ferroso al férrico, el cual no puede transportar el O₂ y por tanto, no contribuye a la capacidad de la sangre para transportar este gas y 3) al combinarse con la deoxihemoglobina y formar nitrosohemoglobina. Tiene una vida media de 3 a 6 segundos y su duración de acción es de 2 a 8 minutos, persistiendo sus efectos sobre la PAP y la oxigenación arterial luego de suspender el tratamiento. Se excreta por vía renal siendo sus metabolitos nitratos y nitritos.²

Sistemas de administración

Existen pocos dispositivos fabricados para administrar NO, se pueden utilizar diversos tipos de respiradores y sistemas de gas, aconsejándose el empleo de respiradores de flujo continuo. Las bombas de NO, han de disponer de un caudalímetro de alta precisión el cual se conecta mediante un tubo de teflón a la rama inspiratoria del respirador, próximo a la conexión del paciente con el tubo endotraqueal (se recomienda una distancia inferior a 10 cm) una vez programado el flujo que deseamos, éste se mezcla y diluye con los gases que provienen del respirador resultando la concentración definitiva que se administra al paciente se deben emplear humidificadores convencionales y no filtros nasales con una temperatura de 34 a 35°C. En presencia de O₂ el NO es oxidado a dióxido de nitrógeno (NO₂), que en concentraciones altas es tóxico, por consiguiente el tiempo de exposición del NO con O₂ debe ser el mínimo posible y ambas concentraciones que llegan al paciente deben ser continuamente monitorizadas, la constante evaluación de posible exposición a niveles tóxicos y la revisión de los circuitos en este sentido son extremadamente importantes para dar una administración segura de la terapia con NO. Para las mediciones se utilizan aparatos de electroquímica que son suficientemente fiables para los rangos que se utilizan de 5 a 50 ppm, los de quimioluminiscencia son más exactos puesto que permiten medir concentraciones muy bajas de NO y NO₂ en partes por billón (1 ppm = 1,000 ppb). Tienen el inconveniente de su costo elevado, ruidosos, ocupan espacios amplios y su manejo complicado,⁸ de todas formas si no disponemos del mismo, se puede utilizar la siguiente fórmula, basada en el supuesto de que el NO administrado de forma continua en el circuito se mezcla de forma homogénea con el volumen corriente (VT) que procede del ventilador, de forma que la concen-

tración de NO permanecerá constante durante la inspiración:

- (NO) insp = VNO x (NO) BAL/VM;
- (NO) INSP = concentración inspirada de NO;
- VNO = flujo de NO administrado;
- (NO) BAL = concentración del NO del cilindro; y
- VM = volumen minuto administrado al paciente.

Esta fórmula tiene el inconveniente que no se correlaciona bien con las concentraciones medidas en la tráquea mediante quimioluminiscencia, esto es debido a que se administra un flujo continuo de NO que se mezcla con uno intermitente procedente del ventilador. La administración de NO en la rama inspiratoria del respirador, sea en forma continua o secuencial, está contraindicada fuera de la ventilación controlada, en la que no se asegure un patrón ventilatorio constante. Aunque algunos autores mencionan la posibilidad incluso de suministrarlo mediante puntas nasales en pacientes extubados.² Un sistema de administración ideal para administrar NO es en la rama inspiratoria del respirador y en cualquier tipo de ventilación debe cumplir con dos requisitos: el flujo de NO debe ser sincrónico con el flujo del respirador, para que sea administrado sólo durante la inspiración, debe regular el flujo de NO administrado en el circuito de forma proporcional al flujo de gas administrado por el respirador. Parecen seguras concentraciones de NO₂ inhalado menores de 5 ppm y de metahemoglobinemia inferiores a un 2.5%. Se deberá discontinuar el tratamiento si la concentración de metahemoglobina excede el 3%. La localización más adecuada para monitorizar el NO es la rama inspiratoria cerca del paciente ya que en este sitio, la mezcla está más homogeneizada. En la evaluación clínica, se buscarán signos y síntomas de falla cardíaca secundaria al incremento de la precarga del ventrículo izquierdo, especialmente en pacientes con falla cardíaca preexistente. Por último, se buscarán signos de diátesis hemorrágica (hemorragia pulmonar, gastrointestinal, intracraneana, en sitios de punción), teniendo en cuenta como ya mencionamos, que tan sólo se ha observado una disminución de la agregación plaquetaria sin prolongación del tiempo de sangría.

Inefectividad del NO

La administración incorrecta y con poca efectividad es por hipoinsuflación pulmonar, que se corrige con un buen reclutamiento alveolar mejorando o modifi-

cando la técnica de ventilación mecánica. Neumopatía grave, bien por hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita), atelectasia progresiva (membrana hialina grave, distrés respiratorio agudo) o lesión pulmonar por NO/NO₂. Alteración hemodinámica grave, en caso de shock séptico con disfunción miocárdica o hipotensión sistémica grave.

Efectos secundarios

Metahemoglobinemia, producción de NO₂, el riesgo de formación de NO₂ será menor con el empleo de flujos en el respirador mayores de 10 L/min y con las dosis de NO recomendadas. Existen incógnitas en cuanto al riesgo de estrés oxidativo sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar y en relación a la posible lesión directa celular sobre el alvéolo, en especial sobre el surfactante y sus proteínas así como en la función plaquetaria (inhibición de la agregación y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría que facilitaría las hemorragias, sobre todo la intracraneal.^{9,10}

Estándar de seguridad ocupacional

En el momento actual no hay consenso en cuanto a las concentraciones de NO y NO₂ permitidas en la exposición ocupacional. La US Occupational Safety and Health Administration (OSHA) y la United Kingdom Control of Substances Hazardous to Health (COSHH), recomiendan no exceder la exposición ocupacional durante 8 horas diarias, una concentración de 25 ppm de NO y 5 ppm de NO₂. El U.K. estándar es de 3 ppm para la exposición ocupacional de NO₂, y en Francia de 2 ppm. Síntomas de exposición: dolor de cabeza, náuseas, vómito, fatiga, cianosis en labios y orejas, mareos, respiraciones irregulares.

CONCLUSIONES

La administración del óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, por

su efectividad se utiliza con mayor frecuencia, en esta revisión bibliográfica se pretende brindar fundamentos para una mejor atención a los pacientes con este tratamiento y evitar riesgos, no se encontró un sistema único, normas o estándar para el almacenamiento, administración y monitorización pero sí se brindan recomendaciones para minimizar su potencial toxicidad a los pacientes y aquellas personas que brindan una atención directa.

REFERENCIAS

1. National Academy of Sciences. De los explosivos al gas terapéutico: el óxido nítrico, en biología y medicina. Washington, D.C. Mayo de 2000. http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bso_007922-04.html
2. Argelague L. Departamento y cátedra de anestesiología. Óxido nítrico. Farmacología y aplicaciones en anestesia para cirugía cardíaca. Uruguay, (01-08-2000) <http://anestesia.kinta-dimensión.com/areas/monografías/oxidonitrico.shtml>
3. Trujillo A, Darwin GP, Vilorio L, Leidy Agudelo LO. Metabolismo del óxido nítrico. http://www.ut.edu.co/fcs/1002/cursos/so_1/trabajos_estudiantes/oxidonitrico/endotelio
4. Praxair Medigas, Nomix. Óxido nítrico, aplicación de óxido nítrico en sistemas de ventilación. www.praxair.com
5. Pérez RA, Rodríguez CA, Vivian M, Sanjurjo Gómez Padrón Chacón R. El papel del óxido nítrico en la hemodinámica, hemostasia e inflamación. Facultad de estomatología Instituto de Ciencias Médicas Habana Cuba, agosto 1997. http://bus.sld.cu/revistas/est/vol34_2_97/est07297.htm
6. Ferrer VD, Jorge FC, García RR, Martínez AP. Óxido nítrico. Importancia biológica y participación en algunas funciones cardiovasculares y hematológicas. MEDISAN 1998; 2(3): 45-5. http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol2_3_98/san08398.htm
7. Luna P. Anestesia en cardiopatía. Ed. McGraw-Hill. México D.F. 2002: 93-94.
8. Canosa DI, González BC, Martínez CD, Rodríguez VI. Manejo del paciente neonatal crítico incorporación del óxido nítrico en nuestra unidad. Geocites. Coruña. <http://www.geocites.com/neopuertomontt/pacucino.html>
9. Figueras J, Castillo F, Elorza D, Sánchez LM, Pérez RJ. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. España, febrero 2001 <http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/on.htm#Top>.
10. Sociedad de Neonatología. Protocolo de administración de óxido nítrico inhalado. Creado: febrero 2001. (actualizado 22 de septiembre del 2002). <http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/oxidoni.htm#top>