



Óxido nítrico: una molécula importante en las enfermedades respiratorias

N. Roger Casals y J.A. Barberà Mir

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Introducción

Durante los últimos años, el óxido nítrico (NO) ha visto ennoblecido su papel, al dejar de ser considerado únicamente como un contaminante ambiental y ser descubierto como una molécula con intervención en distintos procesos fisiológicos y enfermedades. El NO es un gas inorgánico sintetizado por animales tan diversos como mosquitos, aves, peces y mamíferos, incluido el hombre. Sus características químicas, pequeño tamaño, gran reactividad y difusibilidad, permiten que actúe como molécula mensajera en un gran número de procesos biológicos en el organismo humano (tabla I). Por ello, no es de extrañar que la revista *Science* distinguiera al NO como "molécula del año 1992"¹. El gran número de estudios realizados en los últimos años ha permitido descubrir que el NO está implicado en procesos patológicos tan distintos como la hipertensión arterial, el shock séptico, la circulación hiperactiva de la cirrosis hepática, o el síndrome hepatorenal, y que participe en los mecanismos de acción de algunos fármacos, como determinados antihipertensivos o antianginosos.

En el campo de la neumología, el NO también interviene en diversos mecanismos fisiopatológicos que van desde la regulación de la circulación pulmonar² a la broncodilatación³, o la actuación como mediador en procesos inflamatorios de la vía aérea⁴ (tabla II). Ha sido dentro de la patología respiratoria donde se han iniciado las primeras aplicaciones terapéuticas del NO^{5,6}.

En la presente revisión se analiza la importancia del NO en la fisiopatología respiratoria. Para ello, se examinan los mecanismos de síntesis del NO, su farmacocinética y toxicidad; el papel del NO en la circulación pulmonar, en el intercambio de gases, en la vía aérea y en la inflamación y finalmente se revisan las posibles aplicaciones terapéuticas de este gas.

Formación del óxido nítrico: la vía L-arginina-NO

La síntesis endógena del NO tiene lugar a partir del terminal guanidino de la molécula de L-arginina⁷ (fig. 1), un aminoácido no esencial. Esta reacción es catalizada por la enzima *óxido nítrico sintetasa* (NOS). En la célula formadora de NO, la reacción puede iniciarse a partir de un estímulo directo (catalizado por la NO-sintetasa tipo I o constitutiva), o por la inducción mediante citocinas o endotoxinas (NO sintetasa tipo II, o inducible).

La enzima NOS constitutiva aparece expresada en neutrófilos, plaquetas, terminaciones nerviosas del sistema no adrenérgico-no colinérgico, células endoteliales y células epiteliales de la vía aérea⁸. Su activación depende obligatoriamente de la presencia de calcio y de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, reducido). Esta activación puede producirse como resultado de estímulos específicos que actúan sobre los receptores de membrana, como los producidos por la acetilcolina, los neuropéptidos y los productos de la agregación plaquetaria o de la formación de trombos. Estos estímulos actúan a través de un sistema de transducción de membrana aumentando así mismo los niveles de inositol fosfato y de calcio intracelular⁹.

La enzima NOS inducible se halla principalmente en los macrófagos. Cuando éstos son activados por distintas citocinas o endotoxinas se estimula la NOS. Esta activación, que es independiente de la presencia de calcio, puede producir grandes cantidades de NO. El NO liberado actúa sobre los tejidos circundantes, produciendo vasodilatación y edema, o inhibiendo la proliferación celular o de organismos exógenos¹⁰.

Existe, no obstante, más de una isoforma de ambas enzimas (NOS constitutiva y NOS inducible). Así, por ejemplo, la NOS constitutiva del endotelio vascular es diferente a la cerebral, y ambas son codificadas por distintos genes⁸.

La síntesis del NO puede ser inhibida externamente con análogos de la L-arginina que actúan de forma competitiva sobre la NOS (tanto la constitutiva como la inducible). Los agentes más utilizados son L-N^G monometil arginina (L-NMMA), L-N^G nitroarginina (L-NA), y L-N^G nitroarginina metiléster (L-NAME).

Correspondencia: Dr. J.A. Barberà Mir.
Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido: 12-4-94; aceptado para su publicación: 3-5-94.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 454-461



Además, la síntesis de la NOS inducible puede ser suprimida por la acción de glucocorticoides¹⁰.

La mayoría de las acciones del NO se producen tras la activación de la guanilato ciclasa, enzima que transforma el guanidín-trifosfato (GTP) en guanidín-monofosfato cíclico (cGMP). En las arterias musculares, el cGMP actúa como segundo mensajero a partir del cual se inhibe la contracción de la musculatura lisa mediante la regulación de los depósitos de Ca²⁺ intracelular (fig. 1). A este nivel también puede regularse externamente la acción del NO: a través de la inhibición de la guanilato ciclasa con azul de metileno¹¹, o utilizando inhibidores de la fosfodiesterasa, que impiden la degradación del cGMP e incrementan el efecto del NO¹² (fig. 1).

Farmacocinética del óxido nítrico

La vida media del NO en el organismo es extremadamente corta. Su inactivación depende de la concentración de oxidantes presentes en el medio en que es liberado¹³. En el medio gaseoso, el NO libre es oxidado rápidamente dando lugar al dióxido de nitrógeno (NO₂). Cuando es liberado en la luz vascular, el NO se inactiva a una gran velocidad por la presencia de hemoglobina, con la que tiene una afinidad muy superior a la del oxígeno (unas 3.000 veces superior)¹⁴ y del monóxido de carbono, dando lugar a la formación de metahemoglobina¹⁵. Es así que la producción endógena de NO probablemente podría valorarse por la cantidad de metahemoglobina hallada en la sangre de individuos no fumadores que, a diferencia de los fumadores, no están continuamente expuestos a NO inhalado¹⁶, uno de los productos que se originan con la combustión del tabaco.

Esta afinidad tan elevada del NO por la hemoglobina 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 alveolocapilar⁸ y su uso farmacológico selectivo sobre la circulación pulmonar^{5,17-19}, administrándolo de forma inhalada.

Toxicidad del óxido nítrico

Antes de considerar la toxicidad del NO, creemos de interés diferenciar el NO de otros óxidos de nitrógeno de importancia médica, dado que ocasionalmente existe confusión. El óxido nitroso (N₂O) tiene un potente efecto analgésico y durante años ha sido utilizado como anestésico gaseoso. El dióxido de nitrógeno (NO₂) es un importante contaminante ambiental producto de los procesos de combustión. Otros derivados del nitrógeno, como nitritos y nitratos, constituyen metabolitos de diferentes procesos biológicos.

Como se ha comentado anteriormente, la administración de NO inhalado tiene el riesgo potencial de formación de NO₂ en el espacio alveolar y de formación de metahemoglobina. La intoxicación aguda por NO₂ produce edema pulmonar, hemorragia alveolar y bronquiolitis obliterante. La exposición crónica a con-

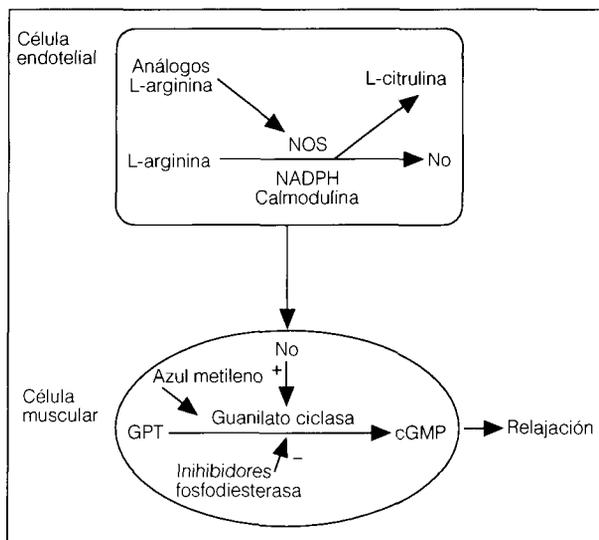


Fig. 1. Esquema de la vía L-arginina-NO en las arterias musculares. En la célula endotelial, la enzima NO sintetasa constitutiva (NOS) transforma la L-arginina en NO y L-citrulina, en presencia de NADPH y calmodulina. Posteriormente el NO actúa sobre la célula muscular estimulando la guanilato ciclasa que transforma el GPT en GMP cíclico (cGMP). El aumento de cGMP es el que actúa sobre los depósitos de calcio de la célula muscular provocando relajación.

centraciones atmosféricas superiores a 2 partes por millón (ppm) de NO₂, se ha asociado a hipertrofia epitelial del bronquiolo terminal y a hiperplasia de las células alveolares⁸.

El NO es el principal óxido de nitrógeno que se forma en los procesos de combustión y constituye un contaminante ambiental común. El humo del cigarrillo contiene concentraciones de NO del orden de 100

TABLA I
Acciones biológicas del óxido nítrico

Sistema cardiovascular
Regulación del tono vascular dependiente del endotelio
Adecuación circulatoria a los incrementos de flujo
Agente neurotransmisor
Sistema nervioso central
Mensajero retrógrado implicado en la memoria
Sistema nervioso periférico
Relajación de la musculatura digestiva
Dilatación del cuerpo cavernoso
Regulación neurógena no adrenérgica no colinérgica
Metabolismo plaquetario
Inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria
Agente citotóxico
Inhibición de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial
Inhibición de la síntesis de ADN
Inmunidad e inflamación
Relajación vascular asociada al shock séptico
Acción bactericida
Procesos inflamatorios crónicos: artritis reumatoide, colitis ulcerosa



TABLA II

Importancia del óxido nítrico en la fisiología respiratoria

<p>Circulación pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> Contribuye al bajo tono vascular Participa en la vasoconstricción pulmonar hipóxica Facilita la adaptación al aumento de flujo <p>Vía aérea</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediador de la vía no adrenérgica no colinérgica con efecto broncodilatador Modula la broncoconstricción colinérgica (probable)
--

TABLA III

Regulación de la circulación pulmonar

<p>Vasoconstricción pulmonar hipóxica</p> <p>Control neurógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Simpático <ul style="list-style-type: none"> α vasoconstricción β vasodilatación <p>Control humoral</p> <p>Vasodilatadores</p> <ul style="list-style-type: none"> Acetilcolina Bradicina Prostaciclina Prostaglandina D₂, E VIP (péptido intestinal vasoactivo) Factor natriurético atrial <i>Óxido nítrico</i> <p>Vasoconstrictores</p> <ul style="list-style-type: none"> Histamina Serotonina Prostaglandina F Angiotensina Vasopresina Tromboxano A Endotelina Leucotrienos
--

ppm. Una exposición intermitente a estas concentraciones no provoca, por tanto, un aumento agudo de la morbimortalidad⁸. La Occupational Safety and Health Administration de los Estados Unidos sitúa el límite máximo de exposición a NO en el ambiente laboral en 25 ppm²⁰.

Cuando se inhala NO a concentraciones superiores a la atmosférica, la conversión de NO a NO₂ depende de las concentraciones de NO y de O₂ en la mezcla inhalada y del tiempo de contacto entre ambos gases²¹. Por ello debe controlarse la concentración de NO y NO₂ cuando se administra este gas con fines diagnósticos o terapéuticos. Estudios realizados tanto en experimentación animal como en humanos no han demostrado un aumento pernicioso de los niveles de metahemoglobina ni de la concentración de NO₂ en la mezcla inhalada, cuando se ha administrado NO disuelto en aire en concentraciones de hasta 80 ppm durante varios días^{5,17-18,22}.

Existen además productos de las reacciones del NO con aminos, tioles, hemoproteínas, lípidos insaturados, que no han sido totalmente estudiados.

Regulación endotelial del tono vascular: importancia del óxido nítrico

En el año 1980 se acuñó el término *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) para denominar a la sustancia endógena que producía vasodilatación arterial dependiente de la presencia del endotelio²³. Posteriormente, dos equipos de investigadores propusieron de forma simultánea que el EDRF y el *óxido nítrico* (NO) correspondían a la misma molécula^{24,25}. A pesar de que actualmente todavía se cree que pueden existir otras sustancias derivadas del endotelio que participan en la regulación del tono vascular, el NO es reconocido como el producto endógeno con mayor efecto vasodilatador.

Furchgott y Zawadzki en estudios con acetilcolina sobre anillos de aorta torácica de conejo, fueron los primeros en observar que el hecho de lesionar la íntima vascular durante la preparación provocaba una desaparición de la respuesta vascular a la acetilcolina²³. Esto sugirió, por tanto, que las células endoteliales eran necesarias para la relajación o vasodilatación secundaria a la acetilcolina, dando lugar al descubrimiento del EDRF que posteriormente se asimiló con el NO.

La acción vasoconstrictora de la N^G-monometil-L-arginina (inhibidor competitivo de la NOS) ha contribuido también a probar que hay un mecanismo vasodilatador, dependiente de óxido nítrico, esencial para la regulación del tono vascular^{10,14}.

El NO ha sido descrito en el mecanismo de acción de determinados fármacos con acción sobre la vasculatura. Vasodilatadores tan activos como la nitroglicerina y el nitroprusiato sódico, de amplio uso en la clínica, tienen su mecanismo de actuación a través de su conversión en óxido nítrico^{14,24}.

Óxido nítrico y circulación pulmonar

Existen diversos factores que regulan el tono de la circulación pulmonar (tabla III). De entre ellos, se ha comprobado que el NO tiene una considerable importancia²⁶. Además, existen estudios que demuestran que la vasoconstricción hipóxica puede aparecer tras un trasplante de corazón y pulmón²⁷, lo que indica que el control neurógeno de la vasculatura pulmonar no es necesario para la respuesta a la hipoxia.

El NO en la circulación pulmonar, además de poder ser producido por diferentes estímulos, es liberado de forma continua en condiciones basales²⁸, de tal manera que los niveles de cGMP descienden cuando el endotelio es eliminado de los vasos arteriales²⁹. Esta liberación basal de NO es importante para mantener un bajo tono vascular pulmonar en el hombre ya que su inhibición provoca un aumento de la resistencia vascular³⁰.

El NO ha sido involucrado en la *vasoconstricción pulmonar hipóxica*, fenómeno que permite adecuar el flujo circulatorio a la presión alveolar de oxígeno³¹. Este mecanismo contribuye a mantener el equilibrio de las relaciones ventilación-perfusión pulmonar,

aunque de forma secundaria puede producir un aumento de la presión arterial pulmonar³². Los mecanismos que regulan la vasoconstricción pulmonar hipóxica son todavía poco conocidos aunque distintas observaciones sugieren que el NO puede desempeñar un papel importante en esta regulación. Estudios practicados en ovejas demostraron que la administración de NO inhalado a concentraciones entre 40 y 80 ppm revertía la vasoconstricción inducida por hipoxia³³. En humanos, la inhalación de 40 ppm de NO también revierte la hipertensión pulmonar inducida por la respiración de oxígeno al 12%¹⁷. Además, la inhibición de la síntesis del NO mediante inhibidores competitivos de la NOS potencia la vasoconstricción frente a cambios hipóxicos agudos³⁴.

Las alteraciones de la vía del NO pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la hipertensión pulmonar en la EPOC. Estudios *in vitro* realizados por Dinh-Xuan et al³⁵ han demostrado que en la EPOC la vasodilatación de las arterias pulmonares dependiente del endotelio está alterada, cuando se compara con arterias de pulmón procedentes de pacientes sin enfermedad pulmonar subyacente. Así mismo, existe una correlación inversa entre el grado de engrosamiento de la íntima y el nivel de máxima relajación vascular en los pacientes con EPOC. Por otra parte, la alteración de la vasodilatación correlaciona con los niveles de hipoxemia del paciente, de forma que un mayor grado de hipoxemia se asocia a una menor vasodilatación dependiente del endotelio³⁵. Estas observaciones sugieren que la normoxia sería un prerrequisito necesario para la liberación normal de NO. Así se ha formulado la hipótesis de que la hipoxemia crónica puede provocar una alteración de la síntesis o liberación del NO, que disminuiría la vasodilatación pulmonar y alteraría el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica provocando hipertensión pulmonar secundaria². Los resultados del estudio de Dinh-Xuan et al³⁵ son consistentes con trabajos efectuados por nuestro grupo, que demuestran que una mayor alteración estructural de las arterias pulmonares interfiere con la vasoconstricción pulmonar hipóxica³⁶. Todo ello parece sugerir la existencia de una interrelación entre la vía del NO, las

alteraciones estructurales de las arterias pulmonares y el fenómeno de vasoconstricción hipóxica.

Estudios realizados en pulmón de cerdo aislado han permitido objetivar que la inhibición del NO provoca la aparición de hipertensión pulmonar cuando se aumenta el flujo de sangre perfundida³⁷. El NO, por tanto, parece facilitar la adaptación vascular a los cambios de la perfusión pulmonar. Una alteración en la síntesis de NO podría explicar que en pacientes afectados de EPOC, a diferencia de los individuos sanos, un gasto cardíaco aumentado provoque un importante aumento de la presión arterial pulmonar³⁸. Así, la hipertensión pulmonar durante el esfuerzo³⁹ de los pacientes afectados de EPOC podría ser atribuible, al menos en parte, a una alteración en la vía del NO.

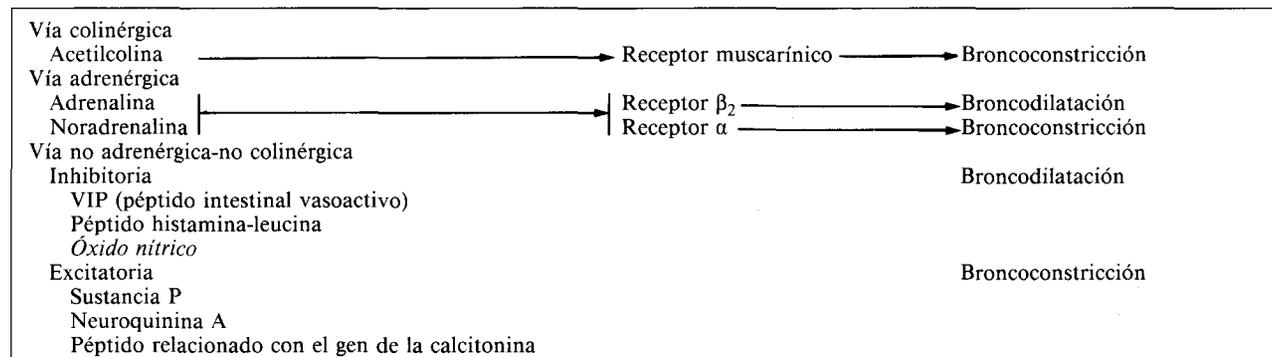
El NO desempeña también un papel en la circulación hiperdinámica que presentan los pacientes afectados de cirrosis hepática⁴⁰. En este sentido se ha sugerido que el NO podría ser la sustancia vasodilatadora endógena que causa dilatación de las arterias pulmonares a nivel precapilar, favoreciendo la aparición de *shunt* en el síndrome hepatopulmonar⁴¹. Así, se ha visto que la concentración de NO exhalado en pacientes afectados de síndrome hepatopulmonar era superior a la de los sujetos sanos, o a la de los pacientes con cirrosis hepática sin síndrome hepatopulmonar. Así mismo, se ha comprobado una reducción hasta niveles normales en uno de dichos pacientes tras realizarse un trasplante hepático (T. Higenbottam, comunicación personal).

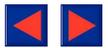
Óxido nítrico e intercambio pulmonar de gases

Estudios realizados en pacientes afectados de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) han demostrado que la administración de NO inhalado produce una mejoría del intercambio pulmonar de gases, al mismo tiempo que da lugar a una disminución de la hipertensión pulmonar. Este efecto se ha atribuido a la acción vasodilatadora selectiva del óxido nítrico inhalado en las unidades alveolares bien ventiladas⁵.

En pacientes afectados de EPOC e hipertensión pulmonar secundaria, la administración de NO inha-

TABLA IV
Control neurogénico del tono bronquial





lado da lugar a una vasodilatación pulmonar selectiva y a un aumento de la PaO₂. Este efecto contrasta con el de la administración de acetilcolina intravenosa (un potente vasodilatador dependiente del endotelio) que da lugar a vasodilatación pulmonar y sistémica, al mismo tiempo que produce un deterioro de la oxigenación arterial⁴². Sin embargo, la mejoría del intercambio de gases no es uniforme en todos los pacientes. Existen pacientes con EPOC respondedores que mejoran la PaO₂ frente a la administración de NO inhalado, y otros no respondedores.

Efecto del óxido nítrico en la vía aérea

Además de los mecanismos de broncoconstricción colinérgica y broncodilatación adrenérgica, en el hombre y en otras especies animales existe un tercer mecanismo de regulación neural de la vía aérea que corresponde a la denominada vía no adrenérgica, no colinérgica (NANC) (tabla IV). La estimulación de esta vía puede provocar contracción (mecanismo excitatorio) o relajación (mecanismo inhibitorio).

Los neuropéptidos tienen un papel relevante tanto en la respuesta broncoconstrictora como en la broncodilatadora de la vía NANC. La vía broncodilatadora está mediada principalmente por el péptido intestinal vasoactivo (VIP)⁴³. Sin embargo, Ellis y Farmer⁴⁴ han demostrado que la alfaquimiotripsina solamente reduce la respuesta broncodilatadora de la vía NANC del pulmón de cobaya en un 35%, lo que sugiere que parte de la respuesta está mediada por una molécula diferente. Distintos estudios sugieren que el NO puede actuar como mediador de la vía NANC produciendo broncodilatación. Estudios in vitro sobre músculo liso de tráquea de cobaya mostraron que la inhibición de la síntesis del NO (con L-NMMA y L-NAME) reducía la relajación provocada sobre dicho músculo tras estimular la vía NANC⁴⁵.

Estudios realizados en cobayas anestesiadas y ventilados mecánicamente, han demostrado que la inhalación de bajas concentraciones de NO revierte rápidamente la broncoconstricción inducida por metacolina⁴⁶. Un estudio posterior realizado en humanos mostró que la inhalación de 80 ppm no tiene efecto en el tono bronquial de los sujetos sanos ni de los pacientes afectados de EPOC. Sin embargo, sí que modula el tono bronquial de los sujetos con hiperreactividad bronquial que han sido sometidos a un test de metacolina, al igual que también ejerce un ligero efecto broncodilatador en pacientes asmáticos⁴⁷. De aquí podría desprenderse que el NO y las moléculas donantes de NO podrían tener una potencial aplicación farmacológica como broncodilatadores, aunque su utilidad en el tratamiento de la obstrucción bronquial requiere que todavía se tengan que realizar un mayor número de estudios.

Quedan, por lo tanto, muchas cuestiones por aclarar, como si el NO puede ser un mediador de otros péptidos que participan en la vía NANC, o bien si su liberación se produce de forma simultánea a otros neurotransmisores y si es liberado por las mismas

neuronas⁴⁸. Se conoce, por ejemplo, que el NO puede ser liberado conjuntamente con la acetilcolina y actuar como un mecanismo de freno para el reflejo de broncoconstricción colinérgica⁴⁹.

Además de la regulación neurogénica, el epitelio de la vía aérea desempeña un papel en la regulación del tono bronquial. El *epithelium derived relaxing factor* (EpRF), descrito por analogía al *endothelium derived relaxing factor*, sería capaz de relajar ciertos tejidos y regular el tono de la musculatura lisa de la vía aérea. Tras la eliminación del epitelio de la vía aérea se produce una contracción del músculo liso bronquial subyacente⁵⁰. La identificación del EpRF no es clara. Probablemente el NO no corresponde al EpRF, aunque EpRF y el EDRF vascular presentan algunas similitudes farmacológicas⁵¹.

Óxido nítrico e inflamación

Si bien todos los aspectos tratados hasta aquí son atribuibles exclusivamente al NO procedente de la NOS constitutiva, existen otras múltiples acciones del NO formado a partir de la enzima NOS inducible. La NOS inducible puede expresarse tras la exposición a determinadas citocinas y endotoxinas, como el interferón gamma (IFN- γ), interleucina 1B (IL1-B), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la endotoxina. La estimulación de la NOS inducible provoca cantidades de NO superiores a las producidas por acción de la NOS constitutiva, con diferentes efectos fisiopatológicos. Esta enzima ha sido localizada en macrófagos, fibroblastos, células de músculo liso y células endoteliales. El incremento de NO que provoca se inicia al cabo de unas horas, puede mantenerse durante días pudiendo tener un efecto deletéreo sobre el organismo. Los corticoides inhiben la NOS inducible⁵¹.

En pacientes asmáticos se ha detectado una concentración de NO en aire exhalado superior a la de sujetos sanos. Este hallazgo se ha atribuido a la acción de la NOS inducible, al ser estimulada por citocinas que participan en la inflamación de la vía aérea en el asma⁵². El NO procedente de la NOS inducible en pacientes con asma puede contribuir a la hiperemia de la mucosa bronquial e incrementar la exudación de plasma a nivel poscapilar en la vía aérea. Además, los niveles normales de NO exhalado en pacientes asmáticos que reciben tratamiento con corticoides inhalados sugieren que éstos inhiben la NOS inducible de la vía aérea⁵².

También la NOS inducible desempeña un papel importante en el shock séptico. La hipotensión durante el shock séptico puede reflejar un aumento de la síntesis del NO, y frecuentemente es refractaria al tratamiento con fármacos vasoactivos. Esta hipótesis se ha visto confirmada en un estudio realizado en 2 pacientes afectados de shock séptico refractario al tratamiento convencional, que recibieron tratamiento con inhibidores de la NOS (L-NMMA y L-NAME). En ambos casos se apreció un aumento de la presión arterial sistémica y de las resistencias vasculares sistémicas, proporcional a la dosis de L-NMMA o L-NA-

ME administrada⁵³. Sin embargo, la administración de un inhibidor de la síntesis del NO no debe ser considerada hasta el momento un tratamiento convencional. La ubicuidad del NO y su actuación como mediador en múltiples procesos fisiológicos pueden hacer que sea peligrosa su inhibición.

Implicaciones terapéuticas del óxido nítrico

La posibilidad de administrar el NO de forma inhalada, y su inactivación al unirse a la hemoglobina, hacen que este gas pueda actuar de forma selectiva en la circulación pulmonar. Así, uno de los campos en que se han estudiado con mayor detalle sus posibilidades terapéuticas ha sido en la hipertensión pulmonar. El NO inhalado ha sido utilizado con éxito en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. También en pacientes afectados de hipertensión pulmonar primaria, de EPOC y con malformaciones cardíacas congénitas podría tener utilidad la administración de NO inhalado (tabla V).

En pacientes afectados de SDRA, la administración de NO inhalado a concentraciones de 36 ppm produjo, como se ha citado anteriormente, una disminución de la resistencia vascular pulmonar y una mejoría del intercambio pulmonar de gases⁵. Esta mejoría se atribuyó a un mayor efecto vasodilatador selectivo sobre las unidades alveolares mejor ventiladas. Es de destacar que el tiempo de administración de este tratamiento fue prolongado en algunos pacientes (hasta 53 días) sin que se objetivaran efectos adversos. Nuevos estudios en pacientes con SDRA mostraron que la inhalación de NO a dosis inferiores (60-230 partes por billón, ppb), producía un aumento significativo de la PaO₂ sin obtenerse una disminución significativa de la presión de la arteria pulmonar, lo que sugiere que la mejoría de la oxigenación se produce por una redistribución de la perfusión pulmonar⁵⁴.

En la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la administración de concentraciones de hasta 80 ppm provocó una mejoría de la oxigenación postductal, atribuible a un aumento del flujo pulmonar con una disminución paralela del flujo ductal. En uno de estos recién nacidos se administró tratamiento durante 23 días sin objetivarse efectos adversos²².

La administración de NO inhalado a pacientes afectados de hipertensión pulmonar primaria produjo un efecto vasodilatador pulmonar similar al de la prostaciclina. La diferencia básica entre la acción del NO y la de la prostaciclina radicaba en la falta de acción del primero sobre las resistencias vasculares sistémicas¹⁸.

En el campo de la hipertensión pulmonar secundaria, EPOC, tal y como se ha mencionado previamente, la administración de NO inhalado produjo una disminución de la presión media de arteria pulmonar, y una mejoría del intercambio pulmonar de gases en algunos casos⁴². Sin embargo, hacen falta más estudios que evalúen el efecto del NO sobre las relaciones ventilación-perfusión, para poder valorar así la posible acción terapéutica en estos pacientes.

TABLA V
Aplicaciones clínicas del óxido nítrico por vía inhalatoria

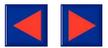
Terapéuticas
Acción demostrada
Síndrome de distrés respiratorio del adulto
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Hipertensión pulmonar asociada a circulación extracórporea
Acción pendiente de valoración
Hipertensión pulmonar primaria
Hipertensión pulmonar secundaria (EPOC)
Acción broncodilatadora moderada
Diagnósticas
Valoración de la difusión alveolocapilar
Valoración de la reversibilidad de la hipertensión pulmonar

También el NO ha sido utilizado en la valoración quirúrgica de las malformaciones cardíacas congénitas. La inhalación de NO puede dar una medida segura de la reversibilidad de la hipertensión pulmonar que muchas veces se asocia a estas lesiones congénitas⁵⁵. Además, en el campo de la cirugía cardiopulmonar el NO presenta también una utilidad terapéutica. Así, la administración de NO inhalado después de la realización de una derivación cardiopulmonar permite mantener durante el postoperatorio inmediato un mejor control de la hipertensión pulmonar existente⁵⁶.

Fuera del campo de la circulación pulmonar, tal y como se ha citado con anterioridad, el NO desempeña un papel importante en el estado de vasodilatación generalizada asociado al shock séptico⁵³. De forma experimental se han utilizado inhibidores de la síntesis del NO (L-NAME o L-NMMA), lográndose una mejoría hemodinámica. Quizá en un futuro, la administración de estos inhibidores pueda ser una opción terapéutica establecida para el tratamiento de estas entidades, aunque su utilización no es recomendable en la actualidad.

La administración de NO de forma inhalada, que hasta el momento es la única opción terapéutica reconocida, debe ser estrictamente controlada, dada la potencial formación de NO₂, especialmente en situaciones con concentraciones de O₂ superiores a la atmosférica. Por ello es necesario verificar la concentración de NO y de NO₂ inhalados con analizadores por quimioluminiscencia o de células de fuel⁵⁷, en los estudios clínicos con este gas.

Nos encontramos por tanto ante una molécula ubicua y con multiplicidad de acciones. Su uso terapéutico ya ha sido descrito en algunas patologías pulmonares. Sin embargo, son precisos estudios controlados para sentar las indicaciones claras de futuras aplicaciones. De todas formas, no son sólo las posibilidades terapéuticas que muestra el NO las que le conceden importancia. El estudio del papel del NO como molécula mensajera permitirá en el futuro conocer con mayor detalle los mecanismos íntimos que regulan importantes aspectos de la fisiopatología respiratoria.



Agradecimientos

Financiado en parte por las becas 94/1009 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), SEPAR-92 (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y FUCAP-93 (Fundació Catalana de Pneumologia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Culotta E, Koshland D. NO news is good news. The molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1.862-1.865.
2. Cremona G, Dihn Xuan AT, Higenbottam TW. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. *Lung* 1991; 169: 185-202.
3. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993; 6: 177-180.
4. Hkaritonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
5. Rossaint R, Falke KR, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
6. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension on the newborn. *Lancet* 1992; 340: 818-819.
7. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1.709-1.715.
8. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler J. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 538-551.
9. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
10. Moncada S. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145: 201-227.
11. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
12. Martin W, Furchgott RF, Villani GM, Jothianandan D. Phosphodiesterase inhibitors induce endothelium-dependent relaxation of rat and rabbit aorta by potentiating the effects of spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237: 539-547.
13. Grygleski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986b; 320: 454-456.
14. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2.002-2.012.
15. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 708-716.
16. Borland CDR, Harmes K, Cracknell N, Mack D, Higenbottam TW. Methaemoglobin levels in smokers and non-smokers. *Arch Environ Health* 40: 330-333.
17. Frostell C, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78: 427-435.
18. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1.173-1.174.
19. Channick RN, Hoch RC, Newhart JW, Johnson FW, Smith CM. Improvement in pulmonary hypertension and hypoxemia during nitric oxide inhalation in a patient with end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 811-814.
20. NIOSH recommendations for occupational safety and health standards. *Morb Mortal Wkly Res* 1988; 37 Suppl S-7: 21.
21. Foubert L, Fleming B, Latimer R, Jonas M, Odoro C, Borland C, Higenbottam T. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992; 339: 1.615-1.616.
22. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340: 818-819.
23. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
24. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9.265-9.269.
25. Palmer RMJ, Ferridge AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
26. Rodman DM, Voelkel NF. Regulation of vascular tone. En: Crystal RG, West JB, editores. *The Lung*. Nueva York: Raven Press, 1991; 1.105-1.116.
27. Robin ED, Theodore J, Burke CM. Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lung. *Clin Sci* 1987; 73: 283-287.
28. Christie MI, Griffith TM, Lewis MJ. A comparison of basal and agonist-stimulated release of endothelium-derived relaxing factor from different arteries. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 397-406.
29. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Mechanisms of endothelium-dependent vascular smooth muscle relaxation elicited by bradykinin and VIP. *Am J Physiol* 1987; 253: 1.074-1.082.
30. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1.000.
31. Shapiro BA, Harrison RA, Cane RD, Templin RK. Hipoxemia y oxigenoterapia. En: Shapiro et al, editores. *Manejo clínico de los gases sanguíneos*. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1991; 116-117.
32. Agustí AGN, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268-275.
33. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide, a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2.038-2.047.
34. Liu SF, Crawley DE, Barnes PJ, Evans TW. Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 32-37.
35. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.539-1.547.
36. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramírez J, Wagner PD, Ros D et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423-429.
37. Cremona G, Higenbottam TW, Wood AM, Dinh-Xuan AT. Importance of endogenous nitric oxide in the adaptation to increased blood flow in isolated human and sheep lungs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 206.
38. Higenbottam T, Cremona G. Acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1993; 6: 1.207-1.212.
39. Szidon JP. The effect of COPD on pulmonary circulation. En: Cherniack NS, editor. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Filadelfia: Saunders Staff ed. 1991; 101-110.
40. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M, Bosch J, Rodés J, Whittle BJR et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1.909-1.915.
41. Rodríguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
42. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, Andrivet P, Sediame S, Herigault R, Fratacci MD. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and



- pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 310-316.
43. Mullol J, Picado C. Neuropeptidos. Su papel en la fisiopatología respiratoria humana. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 27-36.
 44. Ellis JL, Farmer SG. Effects of peptidases on nonadrenergic, noncolinergic inhibitory responses of tracheal smooth muscle, a comparison with effects on VIP-and PHI-induced relaxation. *Br J Pharmacol* 1989; 96: 521-526.
 45. Li CG, Rand MJ. Evidence that part of the NANC relaxant response of guinea-pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 91-94.
 46. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993; 6: 177-180.
 47. Högman M, Frostell CG, Hedenström H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.474-1.478.
 48. Jorens PG, Vermeire PA, Herman AG. L-arginine-dependent nitric oxide synthase: a new metabolic pathway in the lung and airways. *Eur Respir J* 1993; 6: 258-266.
 49. Belvisi MG, Stretton D, Barnes PJ. Nitric oxide as an endogenous modulator of cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways. *Eur J Pharmacol* 1991; 198: 219-221.
 50. Barnes PJ, Cuss FM, Palmer JB. The effect of airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea. *Br J Pharmacol* 1985; 86: 685-691.
 51. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48: 1.034-1.043.
 52. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
 53. Petros A, Bennett D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991; 338: 1.557-1.558.
 54. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993; 19: 443-449.
 55. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447-453.
 56. Wessel DL. Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension before and after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; Supl 9: 546-551.
 57. Mercier JC, Zupan V, Dehan M, Renaudin MH, Bouchet M, Raveau C. Device to monitor concentration of inhaled nitric oxide. *Lancet* 1993; 342: 431-432.