

Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas

Jesús Duarte Mote,* Rogelio F Espinosa López,** Salvador Díaz Meza,*** Graciela Sánchez Rojas,**** Víctor Enrique Lee Eng Castro,¹ Janet Mijangos Chávez,² Jorge Alberto Barragán Garfías³

RESUMEN

La arginina juega un papel de aminoácido precursor de óxido nítrico, una molécula producida en muchos tejidos a partir de la arginina, por medio de la óxido nítrico sintetasa. La arginina es un aminoácido semiesencial, con importantes funciones fisiológicas. En el endotelio vascular el óxido nítrico funciona como vasodilatador, es un agente antiaterogénico y antiagregante plaquetario. La óxido nítrico sintetasa tiene alta afinidad por su sustrato: la arginina. Ésta se encuentra en altas concentraciones en el endotelio. La funcionalidad de esta enzima está condicionada por variaciones en la concentración de arginina, producto de sus ingresos nutricionales, esto es, la "paradoja de la arginina". Sin embargo, la existencia de un inhibidor endógeno de la óxido-nítrico-sintetasa, conocido como dimetil-arginina asimétrica explica esta paradoja. El efecto de la arginina en el sistema inmunitario y su participación en la inmunonutrición en la evolución clínica de los pacientes críticamente enfermos, aún no se demuestra y requiere más investigación. Hasta que no haya más información, el soporte nutricional deberá focalizarse primariamente en prevenir deficiencias nutritivas, más que hacer inmunomodulación en estos enfermos. Los radicales libres juegan un papel importante en las complicaciones de pacientes críticos. Lo normal es que estos radicales libres sean neutralizados por antioxidantes, como las vitaminas C, E y otras enzimas, como la superóxido dismutasa. La disfunción endotelial representa un gran riesgo cardiovascular.

Palabras clave: arginina, óxido nítrico, óxido nítrico sintetasa, disfunción endotelial.

ABSTRACT

Arginine has a role as an amino acid precursor of nitric oxide, a molecule produced from arginine in many tissues by nitric oxide synthase enzyme. Arginine is a semi-essential amino acid with major physiological functions. Within the vascular endothelium, nitric oxide behaves as a vasodilator, antiatherogenic and anti-plaque aggregation agent. Nitric oxide synthase has high affinity for its substrate, arginine, which is found in high levels in the endothelium. Its functionality is conditioned by variations in levels of arginine, due to nutritional intake. This is the so called «arginine paradox». However, the existence of an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, known as asymmetric dimethylarginine, has been recently demonstrated and explains this paradox. Arginine's effect on immune system, and its roles in immunonutrition in clinical path of critically ill patients, remains unproven and needs further study. Until more information will be available, in these patients nutritional support should focus primarily on preventing nutritional deficiencies rather than on immunomodulation. Oxygen-derived free radicals play an important role in the development of disease in critically ill patients. Normally, antioxidants such as vitamin C, E or enzymes such as superoxide dismutase neutralize oxygen free radicals. The endothelial dysfunction represents a great cardiovascular risk.

Key words: arginine, nitric oxide, nitric oxide synthase, endothelial dysfunction.

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.
*** Jefe de la División de Medicina Interna.
**** Enfermera especialista en terapia intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos.
¹ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM.
** Jefe del servicio de Medicina Interna. Hospital Central Norte PEMEX.
² Residente de tercer año de Cardiología Clínica. Centro Médico la Raza IMSS.
³ Residente de tercer año de Reumatología. Centro Médico La Raza IMSS.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote.
E-mail: jesusdm3@yahoo.com.mx
Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG y col. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. Med Int Mex 2008;24(6):397-406.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Durante mucho tiempo se consideró al endotelio como una simple barrera, ahora se conocen muchas funciones desempeñadas por esta capa mono celular. El endotelio sano regula la función plaquetaria, el sistema de coagulación, modula el tono vascular, controla la proliferación de las células musculares lisas locales y recluta células sanguíneas. El endotelio enfermo pierde, prácticamente, todas estas características. La aterosclerosis es el clásico ejemplo histopatológico de endotelio enfermo, con todas sus repercusiones.

La disfunción endotelial la provocan múltiples factores, como: las infecciones, la dislipidemia, el desequilibrio del estado de óxido-reducción local, las turbulencias sanguíneas, etc.

Si bien es posible que el endotelio reaccione rápidamente a estas agresiones, lo común es que la expresión de diferentes proteínas génicas para la adaptación se realice a largo plazo: esto provoca problemas en la síntesis de diferentes productos endoteliales que altera el equilibrio en la vaso-regulación y provoca una serie de alteraciones que culminan en problemas de la perfusión locales y sistémicos.^{1,2}

Uno de los productos más importantes de síntesis del endotelio es el óxido nítrico (NO). El óxido nítrico es un gas de vida media ultracorta (seis milisegundos) que se produce en el endotelio; es el principal responsable de mantener un estado de vasodilatación regulado.² En los primeros estudios realizados en 1980 por Furchgott y Zawadzki³ se le denominó factor relajante derivado del endotelio y se demostró su importancia cardiovascular, motivo por el que se escogió como la molécula del año en 1992 por la revista *Science*. En 1998 los precursores de este importante descubrimiento (Ferid Murad, Robert Furchgott y Louis Ignarro) ganaron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología.

El óxido nítrico se forma a partir del grupo guanidilo que se encuentra en la L-arginina en el endotelio vascular, por medio de un grupo de enzimas óxido-nítrico-sintetasa, de las que a la fecha se han encontrado tres tipos: *constitucional* (eNOS), *neuronal* (nNOS) que es dependiente del calcio, e *inducible* (iNOS) que es independiente del calcio y estimulada, principalmente, por el factor de necrosis tumoral (FNT) y diferentes interleucinas.

Después que se forma el óxido nítrico, se difunde a través del endotelio y principalmente se une al grupo Hemo de

la guanilato ciclasa, favoreciendo la conversión de guanosintrifosfato (GTP) a guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) que finalmente favorece la relajación vascular.^{1,2}

METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO

La síntesis de óxido nítrico y su efecto vasodilatador se basa en la generación de GMPc, y se hace en respuesta, principalmente, de la existencia de bradicininas o acetilcolina o, bien, como respuesta a diferentes citocinas.

Además de la regulación en la vasodilatación que ocasiona el óxido nítrico, tiene otro tipo de funciones: regula la expresión de células musculares lisas vasculares, tiene un efecto antiagregante plaquetario y evita la adhesión leucocitaria local.

La síntesis de óxido nítrico depende de la familia de las NOS cuyos cofactores de función son, principalmente, enzimas como tetrahidrobiopterina (BH₄), nicotinamínoducleótido reducido (NADH), flavinadenínucleótido (FAD), además de la participación del grupo Hem y la calmodulina. El sustrato básico de la NOS es la arginina, el metabolismo de la arginina toma dos principales caminos, dependiendo de las concentraciones que se encuentren (esto es muy importante cuando la arginina se convierte en un aminoácido condicionalmente esencial). Las concentraciones de arginina y los requerimientos tienen una función bimodal. Con concentraciones de arginina adecuados para las necesidades de la NOS se produce sin problema óxido nítrico con todos los efectos mencionados. Sin embargo, si las concentraciones son menores o, bien, la necesidad de sustrato se incrementa de tal manera que no puede hacerse frente a esta situación, entonces el metabolismo de la arginina no termina produciendo óxido nítrico sino peroxinitrilo, explicado esto último por el incremento importante en la generación de radicales libres en prácticamente todas las enfermedades que cursan con disfunción endotelial, como la sepsis (figura 1).

En la síntesis de óxido nítrico pueden participar otros aminoácidos, además de la arginina, como el glutamato que activa la función de la NOS en las neuronas, o la glutamina que inhibe la síntesis de óxido nítrico endotelial.

En la síntesis de óxido nítrico influyen otros factores. La ingestión importante de grasas saturadas en los alimentos disminuye la síntesis de óxido nítrico. Las concentraciones elevadas de colesterol pero, sobre todo, la mayor coexistencia en las LDL oxidadas, alteran de forma

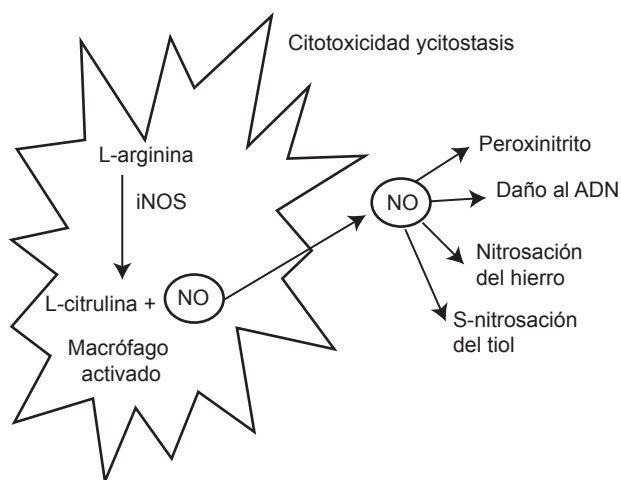


Figura 1. Efectos inflamatorios del óxido nítrico.

importante el metabolismo del óxido nítrico a través de diferentes rutas:

- Inhiben el transporte de arginina del plasma a la célula endotelial.
- Disminuye la actividad de la eNOS (mediante la formación de la caveolina 1).
- Interfiere en la expresión de la eNOS.
- Incrementa las concentraciones locales de dimetil-arginina asimétrica (ADMA) que funciona como un inhibidor competitivo de las rutas metabólicas de la arginina.
- Disminuye las concentraciones de tetrahidrobiopterina (BH4), cuya función es facilitar la síntesis de óxido nítrico.

Las vitaminas con función antioxidante también influyen en el metabolismo del óxido nítrico, evitando la oxidación de las LDL. La vitamina C evita la oxidación de la tetrahidrobiopterina (BH4) mejorando su función enzimática. La vitamina E favorece la síntesis de BH4. La vitamina A, por su parte, disminuye las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica (ADMA) y aumenta la expresión de la arginina-dimetil-amino-hidrolasa (DDAH), favoreciendo su eliminación. Más adelante se profundizará en el metabolismo de la arginina. Finalmente, la homocisteína limita la función de la DDAH e incrementa las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica.

El adecuado funcionamiento de la eNOS, cuya principal acción es mantener al endotelio funcionando normalmente

y sano, está influido por varios compuestos, como las concentraciones de calcio, calmodulina, y la propia actividad del grupo Hem. Las concentraciones de estradiol y los fitoestrógenos (contenidos en la soya) también favorecen el buen funcionamiento de la eNOS.

El alcohol tiene una acción dosis dependiente (que también explica su función cardioprotectora relacionada con la dosis consumida). La ingestión de cantidades grandes (más de 30 g/día) de alcohol inhibe la función de la eNOS, mientras que cantidades bajas la estimulan.^{1,2,4,5}

ÓXIDO NÍTRICO Y CARDIOPROTECCIÓN

El óxido nítrico también participa en la cardioprotección durante eventos graves, al favorecer la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), participa en esa expresión la acción del factor nuclear κ - β (FN κ β). La enzima participante en este aspecto es la iNOS, esperable al encontrarse en dichos procesos una liberación importante de citocinas.

Esta misma situación explica la disfunción miocárdica observada en pacientes críticamente enfermos, sobre todo los que cursan con sepsis grave o choque séptico.⁴ Aunque la incidencia es difícil de determinar, es muy probable que incluso 50% de los pacientes con choque séptico cursen con disfunción miocárdica definida por una FEV baja. No existe evidencia estructural que explique esta disfunción. Es muy probable que esto sea secundario a problemas microcirculatorios coronarios, o a una disfunción mitocondrial.⁶

Disfunción endotelial y riesgo coronario

Las alteraciones vasodilatadoras dependientes del endotelio demostradas mediante la administración de acetilcolina, conforman la base de muchas enfermedades que contribuyen al riesgo cardiovascular, como la aterosclerosis, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.

La disfunción endotelial secundaria a un traumatismo local, sepsis o alteración del equilibrio de óxido-reducción local, determina alteraciones vaso reguladores importantes que culminan en disfunción orgánica múltiple.^{4,5,6}

L-arginina

Metabolismo

La L-arginina funciona como un aminoácido condicionalmente esencial. Tiene una participación decisiva en

la síntesis proteica, funciona como sustrato en el ciclo de la urea, además de participar de forma importante en la síntesis de óxido nítrico; es capaz de favorecer la secreción de diversas hormonas, como la insulina, glucagón, catecolaminas, prolactina y hormona de crecimiento, esto explica la utilidad del apoyo nutricional con compuestos ricos en l-arginina, en pacientes catabólicos.

La síntesis de arginina se efectúa, principalmente, en los riñones, derivada del metabolismo de la citrulina, que proviene del intestino. La degradación de la arginina depende de las arginasas que son de dos tipos principales: la tipo I, que se encuentra en el hígado, cuyo producto final es la urea vía el amonio; y la arginasa tipo II, de tipo mitocondrial, responsable de la degradación intracelular de la arginina y de la producción final de la hidroxiprolina, aminoácido indispensable para los procesos de cicatrización. Otra vía metabólica de la arginina es la producción de óxido nítrico por medio de los diferentes tipos de NOS.⁶⁻¹¹

Funciones

La l-arginina realiza una serie de funciones que dependen de sus productos finales: producción de hidroxiprolina y síntesis de óxido nítrico.

La participación en los procesos de cicatrización depende de las concentraciones de l-arginina; su capacidad de inmunomodulación está ampliamente demostrada, tan es así que es uno de los constituyentes importantes de la inmunonutrición.

A pesar de que en pacientes traumatizados, quemados y quirúrgicos no sépticos ha demostrado su utilidad, en pacientes críticamente enfermos no quirúrgicos y en los que padecen sepsis, la ventaja de la administración de la arginina sigue en entredicho, incluso algunos autores la consideran mortal.

En los procesos de inflamación y en la activación del sistema inmunitario, la participación de la arginina se conforma al estimular a la mayor parte de las células inmunológicas, sobre todo macrófagos, esto por la síntesis de óxido nítrico. La acción inmunológica del óxido nítrico tiene una respuesta bimodal; dependiendo de las concentraciones de óxido nítrico será la respuesta obtenida. Si las concentraciones de óxido nítrico son bajas, se favorece la mitogénesis de los linfocitos T. Por el contrario, si son altas el efecto es inhibitorio. Esto explica el periodo de inmunoparálisis

que cursan muchos de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

Los macrófagos juegan un papel inmuno-modulador muy importante, porque expresan principalmente la iNOS.

La sepsis tiene como característica sobresaliente la disfunción endotelial grave. En la primera fase la acción de la eNOS disminuye y provoca déficit en la cantidad de óxido nítrico con todas sus consecuencias endoteliales.

Durante los procesos inflamatorios, los macrófagos tienen a su cargo una función básica de organización celular (inmunomodulación) y regulan las funciones propias de las células implicadas en el proceso inflamatorio.^{12,14}

La actividad de la iNOS favorecida en los procesos inflamatorios graves explica la poca utilidad de los suplementos con arginina, a diferencia de padecimientos sin una base inflamatoria importante. Es decir, la administración de arginina a pacientes quirúrgicos con un proceso inflamatorio subyacente leve, tiene efectos favorables, no sucede de esta forma en procesos en los que la expresión de la iNOS está muy marcada, como en los pacientes con sepsis e insuficiencia multiorgánica, en quienes la prescripción de arginina ha demostrado incrementar la mortalidad.^{12,13} La arginina, por sí misma, incrementa la cantidad de citocinas pro inflamatorias y la producción de óxido nítrico, porque la afinidad de la iNOS por la arginina es mucho mayor que sus contrapartes.

La sobreproducción de óxido nítrico por la iNOS mantiene un estado de vasodilatación en la macro-circulación, pero la disminución en la actividad de la eNOS hace que disminuyan las concentraciones de óxido nítrico en la micro-circulación, lo cual afecta la perfusión órgano-terminal. Estos problemas de perfusión local incrementan la generación de radicales libres y alteran el equilibrio de óxido-reducción. Estos problemas culminan en mayor degradación de óxido nítrico metabolizándolo a peroxinitrilo,^{12,13} lo que mantiene y multiplica el proceso inflamatorio local que ocasiona mayor lesión endotelial (figura 2).

El choque séptico altera el metabolismo de la arginina.

La disminución de la síntesis de óxido nítrico a partir de la eNOS observada en la sepsis, pese a que exista suplemento con arginina, puede explicarse por:

- 1) Acoplamiento de la NOS con otras enzimas que afectan el metabolismo de la arginina.

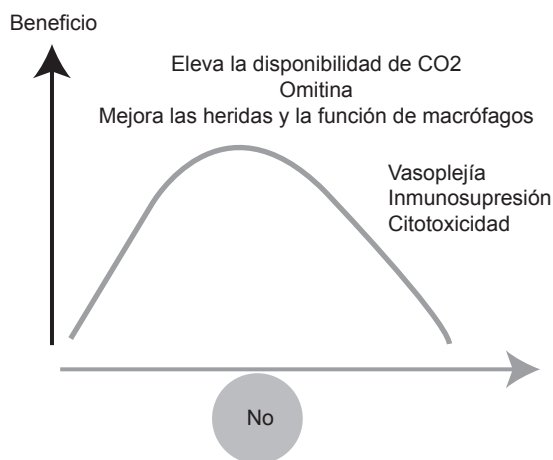


Figura 2. Efectos del óxido nítrico de acuerdo con las concentraciones séricas en el tiempo.

- 2) Los efectos de las endotoxinas bacterianas y las citocinas del huésped en el transporte catiónico intracelular, que limitan la disponibilidad de calcio (eNOS y cNOS son dependientes del calcio).
- 3) Incremento de inhibidores endógenos de la eNOS, como la dimetilarginina asimétrica, un bio-producto del metabolismo proteico.¹⁰⁻¹³

Óxido nítrico como radical libre (figura 3)

Los radicales libres son moléculas que se distinguen por la coexistencia de uno o más electrones no apareados en

sus órbitas más externas; esto los hace muy inestables. Se producen, principalmente, por el metabolismo del oxígeno y nitrógeno, que sobre todo son derivados del metabolismo del óxido nítrico.

Las especies de radicales libres de oxígeno (ROS) son, principalmente: superóxido, peróxido de hidrógeno, radical oxígeno y los grupos hidroxilo (OH). Las especies reactivas de nitrógeno más relevantes son: peroxinitrilo y el óxido nítrico, de los cuales el primero se genera durante la hipoxia y causa lesiones por reperfusión en las células.¹⁴⁻¹⁹

En condiciones normales, los radicales libres derivados del oxígeno se producen, la mayor parte, en los leucocitos y la cadena respiratoria mitocondrial, para señalización intercelular y como mecanismo de defensa. Estos radicales libres provocan daño celular al favorecer la expresión del factor nuclear κ - β (FN κ β).

Los radicales libres derivados del nitrógeno siempre se producen en estado de óxido-reducción anormal, con un endotelio enfermo y con problemas de perfusión. Aunque la formación de radicales libres derivados del nitrógeno pudiera tener una función benéfica en ciertas circunstancias, como sucede con los radicales libres derivados del oxígeno en las diferentes funciones inmunológicas, la mayor parte de sus efectos son mortales.¹⁴

Sin embargo, no todas las funciones de los radicales libres son nocivas. También realizan funciones decisivas

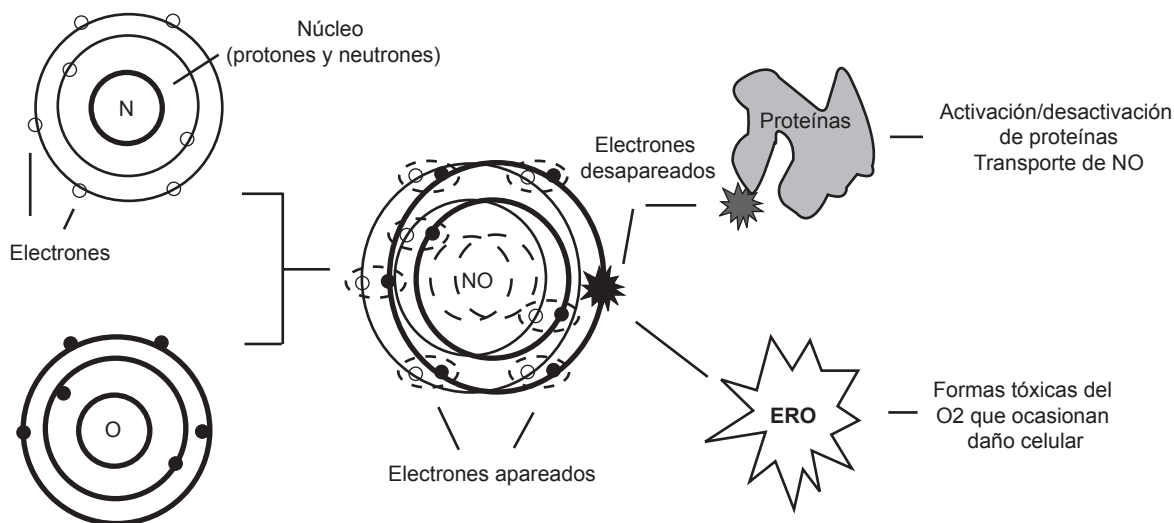


Figura 3. Óxido nítrico como radical libre.

(los derivados del oxígeno y del nitrógeno) en la función reproductora femenina, particularmente en el desarrollo folicular, la ovulación y en la fase final de implantación del óvulo fecundado, además de favorecer el mantenimiento del embarazo.²⁰⁻²² En cambio, en problemas locales de perfusión, como sucede en los hipertensivos asociados al embarazo, en el retraso del crecimiento intrauterino y, en general, en el síndrome de insuficiencia placentaria, la producción de radicales libres es mucho mayor y ocasiona disfunción endotelial sistémica.¹⁵⁻¹⁹

Luego de la síntesis, el óxido nítrico, en un medio con estado de óxido-reducción adverso, se convierte en peroxinitrilo, que es un compuesto muy reactivo y con altos efectos en la peroxidación de las membranas celulares, sobre todo en el endotelio. La formación de peroxinitrilo observada en la disfunción endotelial mantiene los problemas de óxido-reducción local, lo que a su vez conserva la formación de más peroxinitrilo. Este último no sólo preserva la lesión endotelial, sino que prácticamente la multiplica, lo que hace que permanezca un estado proaterogénico y protrombótico. Esto explica el incremento del factor de riesgo cardiovascular coexistente en las distintas enfermedades, como: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperhomocistinemia, insuficiencia renal, preeclampsia, etc.

Las alteraciones del equilibrio del estado de óxido-reducción locales afectan las concentraciones de varias enzimas, como: tetrahidrobiopterina (BH4), nicotinaminoducleótido reducido (NADH), flavinadeninducleótido (FAD) y compuestos como el grupo Hemo y calmodulina.

El ácido ascórbico funciona como un regenerador de óxido nítrico muy eficiente, al funcionar como quelante de los radicales libres. En los pacientes con sepsis grave o choque séptico y en los pacientes con insuficiencia multiorgánica se han demostrado concentraciones críticamente bajas de ácido ascórbico.

En pacientes con más de 30% de superficie corporal total quemada se observa disfunción endotelial importante, que explica los altos índices de mortalidad en este grupo de pacientes. En trabajos recientes la administración de dosis altas de ácido ascórbico ha provocado disminución de la cantidad de volumen a administrar en la fase de compensación inicial de estos pacientes: se logran perfiles hemodinámicos favorables de forma temprana y disminución en la incidencia de insuficiencia multiorgánica. Sin

embargo, aún no existe una dosis establecida de ácido ascórbico sino varios esquemas terapéuticos que van de 74 mg/kg a 200 mg/kg en bolo.¹²⁻¹⁴

La “paradoja” de la arginina

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial. La cantidad necesaria en el organismo es mínima en relación con la cantidad existente. Sin embargo, durante procesos graves, sobre todo en la sepsis, no se alcanzan a satisfacer las necesidades de la arginina, pese a que las cantidades indispensables de ésta como sustrato para la eNOS son bajas. Después del descubrimiento de la dimetil-arginina asimétrica (ADMA) y del conocimiento de sus funciones, este problema quedó resuelto.

La dimetil-arginina asimétrica se comporta como un inhibidor competitivo de la arginina. Las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica están aumentadas en pacientes con enfermedades en cuyo fondo fisiopatológico prevalece disfunción endotelial (insuficiencia renal, hipercolesterolemia, aterosclerosis e hipertensión).

Además del efecto inhibitorio directo, la dimetil-arginina asimétrica incrementa el nivel crítico de afinidad básica de la arginina para las NOS, dicho de otra forma, las NOS necesitan cada vez más sustrato para formar óxido nítrico. De aquí que algunos enfermos se beneficien con la toma de suplementos de arginina en los alimentos, como quienes padecen coronariopatías, vasculopatía periférica o aterosclerosis.

La dimetil-arginina asimétrica se origina a partir de la hidrólisis de proteínas nucleares previamente metiladas, implicadas en el metabolismo del ARN, las enzimas responsables de esta función son las arginina-metiltransferasas. La dimetil-arginina asimétrica la degrada la dietil-arginina-dimetil-amino-hidrolasa (DDAH).

Las concentraciones de DDAH suelen estar disminuidas en los pacientes con insuficiencia renal, padecimiento que también se caracteriza por un incremento importante en la generación de radicales libres derivados del metabolismo del oxígeno que, a su vez, incrementa la producción de peroxinitrilo, que es un radical libre derivado del nitrógeno vía NOS. Las LDL oxidadas y las concentraciones elevadas de homocisteína disminuyen las concentraciones de DDAH; en conclusión: aumenta la producción de ADMA y disminuye su catabolismo.

Por último, toda esta cascada de eventos hace que disminuya la síntesis de óxido nítrico a nivel local, dis-

minución competitiva de su acción e incremento de su catabolismo.

Durante la sepsis existen alteraciones en el metabolismo de la arginina relacionados con la gravedad del proceso inflamatorio. La producción, de novo, de arginina vía citrulina disminuye a un tercio de lo normal, principalmente por disminución en la síntesis renal. La actividad de la arginasa se incrementa incluso cuatro veces, sobre todo en los macrófagos como respuesta al estímulo de la iNOS, por medio de las citocinas, lo que culmina en baja producción de óxido nítrico dependiente de la eNOS (básicamente se afecta la producción de óxido nítrico derivado de la eNOS (NOS₃) y nNOS (NOS₁)). Sin embargo, la iNOS (NOS₂) se sobreactiva por el estímulo ocasionado por las citocinas, lo que origina incremento de la producción de óxido nítrico en la macrocirculación, manteniendo un estado de vasodilatación, pero afectándose la microcirculación por falta de síntesis de óxido nítrico en este sitio, que provoca serios problemas de perfusión órgano-terminales.

Si bien siempre se ha aceptado que la sobreproducción de óxido nítrico en la sepsis secundaria a la sobreestimulación de la iNOS por la existencia de citocinas (sobre todo FNT, IL-1, IL-2, e interferón γ), en estudios realizados en modelos animales se ha comprobado que también participa el riñón en esas altas concentraciones de óxido nítrico, los nitratos se excretan por la orina, y las concentraciones de óxido nítrico correlacionan de forma inversa con el filtrado glomerular.⁷⁻¹⁵

La sobreproducción de óxido nítrico por medio de la iNOS tiene una función importante en el mantenimiento de la perfusión sistémica, la inhibición de la iNOS mediante antagonistas selectivos produce perfiles hemodinámicos adecuados en menor tiempo que los controles. Sin embargo, la mortalidad por complicaciones cardiovasculares es más notoria. La actividad de la iNOS representa un mecanismo de defensa que intenta preservar la perfusión sistémica.⁸⁻¹²

En estados inflamatorios graves la producción de óxido nítrico por medio de la iNOS mantiene la perfusión sistémica en la macro circulación. La eNOS mantiene la microcirculación, que casi siempre está afectada por la disminución de la producción de óxido nítrico al inhibirse la eNOS por las citocinas. Esto ocasiona los problemas microcirculatorios de perfusión observados en pacientes con sepsis y explica que se mejore la evolución de pacientes en quienes es posible provocar cierto grado de vasodilatación

con medicamentos donadores de óxido nítrico durante la reanimación de los estados de choque, sobre todo el de tipo séptico.⁷⁻¹⁵

La activación del sistema inmunitario depende, en gran medida, de las concentraciones de óxido nítrico. La curación de heridas depende de las concentraciones de arginina, ambas se deterioran cuando las concentraciones de arginina son bajas (por la disminución de las concentraciones de hidroxiprolina sintetizada en el caso de la cicatrización) en pacientes con sepsis. Existe una correlación directa entre las concentraciones bajas de arginina y la probabilidad de mortalidad en la sepsis.¹⁵

En resumen, las bajas concentraciones de arginina en los pacientes con sepsis provocan: disfunción endotelial, catabolismo importante, problemas en la cicatrización de heridas y mala evolución. Sin embargo, en algunos estudios la administración de arginina a pacientes sépticos ha incrementado la mortalidad. Entonces ¿qué debe hacerse? Es aquí donde el ácido ascórbico puede constituir una posible solución.

Ácido ascórbico como regenerador del óxido nítrico

El aumento local del estrés oxidativo altera la función endotelial y sobreexpresa diferentes genes proinflamatorios, con disminución importante de la disponibilidad de óxido nítrico endotelial, sobre todo por aumento de su degradación a peroxinitrilo cuando coexiste un estado de óxido-reducción desfavorable. La regeneración y protección contra la degradación del óxido nítrico se logra mediante el aporte de cantidades mili molares de ácido ascórbico. Sin embargo, estas cantidades sólo pueden conseguirse mediante la administración de dosis suprafisiológicas parenterales de vitamina C (figuras 4 y 5).

Las macrodosis de vitamina C ayudan a competir con los radicales superóxido, mediante la quelación de los mismos, lo que mejora la biodisponibilidad del óxido nítrico. Las funciones del ácido ascórbico para mantener la función del óxido nítrico se basan en:

- 1) Disminución de la oxidación de las LDL.
- 2) Quelación del ion superóxido intracelular.
- 3) Favorecer la liberación de óxido nítrico a partir de los S-nitrosothioles.
- 4) Reducción directa del nitrito a óxido nítrico.
- 5) Aumentar la síntesis de óxido nítrico endotelial.

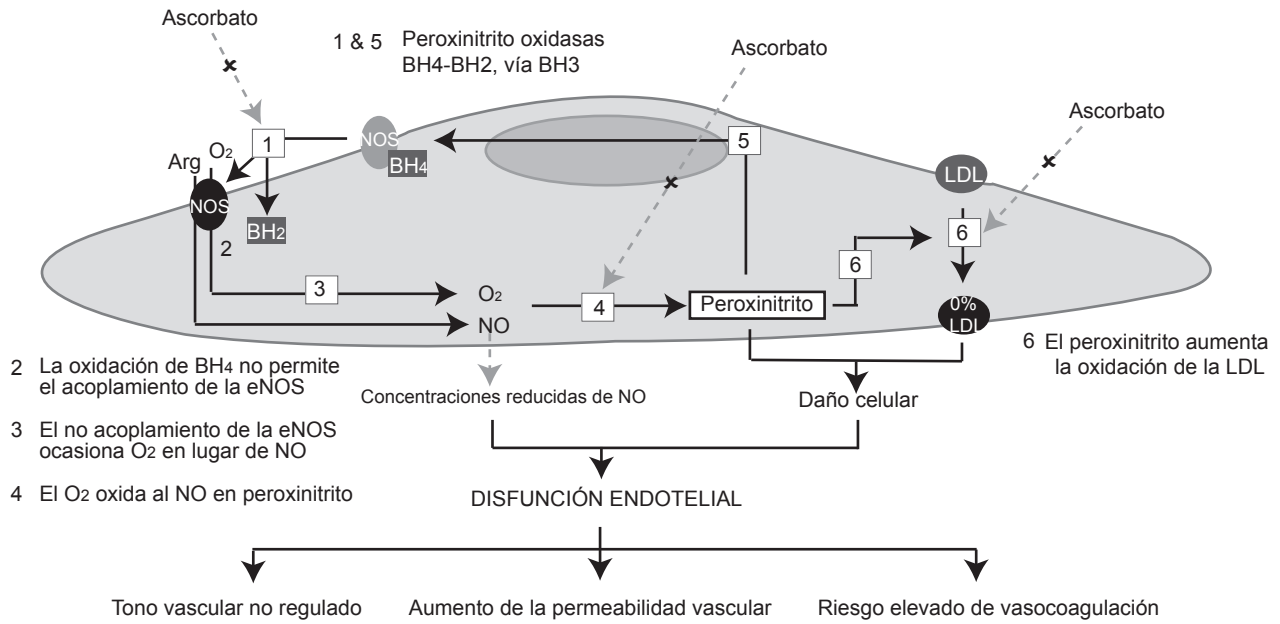


Figura 4. Ascorbato en la disfunción endotelial.

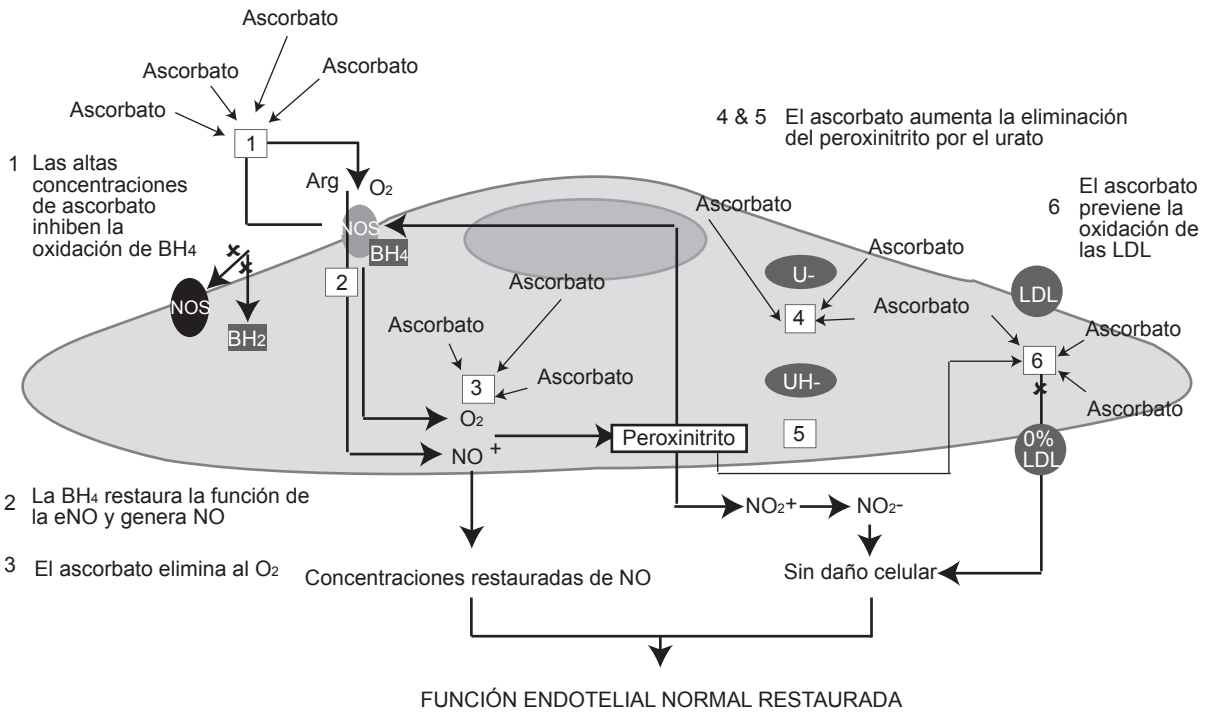


Figura 5. Función endotelial restaurada.

Las dosis altas administradas de vitamina C inhiben la función de la iNOS. En modelos animales la administración de dosis altas de ácido ascórbico previno la hiporreactividad vascular durante la sepsis.^{22,26}

Inocuidad de los suplementos de arginina en pacientes con sepsis

La administración de arginina se ha estudiado ampliamente, sobre todo conformando parte de la inmunonutrición. Su prescripción como sustrato único tiene menos investigación, y aunque la inmunonutrición (que obviamente contiene arginina como parte de los sustratos) ha probado ser de utilidad, esto sólo se ha observado en pacientes quirúrgicos sin una respuesta inflamatoria sistémica grave. La información actual parece indicar que la indicación de arginina a pacientes críticamente enfermos no quirúrgicos y, sobre todo, a pacientes sépticos, es dañina. En resumen, entre más respuesta inflamatoria tenga un paciente, es posible que la arginina no tenga efectos benéficos; sin embargo, aun esta conclusión no puede darse con firmeza. Los estudios en humanos son, primero, escasos y segundo, muy dispares en los resultados. La acción de la arginina depende no sólo de la gravedad del paciente, sino de la dosis y la vía de administración. Los complementos de arginina exógena estimulan la función de la eNOS, lo que mejora la microcirculación y la función endotelial; sin embargo, estos efectos sólo se consiguen cuando las concentraciones de arginina están disminuidas. Es importante considerar los factores agregados que deterioran la microcirculación que, con mucha frecuencia, coexisten en pacientes sépticos, como el edema, agregados leucocitarios y la disfunción mitocondrial.

Cuando hay déficit de arginina, la eNOS sufre un arreglo funcional, cambiando la función de la eNOS, de ser una generadora de óxido nítrico a generadora de anión superóxido, situación que puede revertirse con antioxidantes, sobre todo de ácido ascórbico y de la misma arginina que también funciona como antioxidante.

La arginina provoca un estado anabólico proteico, mejora la microcirculación, la función inmunológica e intestinal; además, funciona como antioxidante. Las ventajas de su prescripción a pacientes con sepsis grave o choque séptico aún no están suficientemente demostradas. Quizá en pacientes con estado inflamatorio sistémico grave, o desfavorable de óxido-reducción tenga más utilidad regenerar el óxido nítrico y evitar su degradación mediante la

restauración de las concentraciones séricas indispensables de ácido ascórbico.²¹⁻²⁶

REFERENCIAS

1. Martínez AO, Sánchez De Medina F. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Ars Pharm* 2004;45(4):303-17.
2. Bravo AME, Araujo AJM, Bustamante QA, Trujillo FJG. Toxicidad y efecto hipotensor de oxoborolidinona de L-arginina y su modulación por azul de metileno. Comparación con L-arginina, nitrito y nitrate. *Arch Cardiol Mex* 2001;71:193-98.
3. Sánchez GDJ, Villanueva LGC. Óxido nítrico en el sistema nervioso central. Neuronas nitrérgicas. *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 2004; 37(2):73-78.
4. Qianhong Li, Yiru Guo. Cardioprotection afforded by Inducible Nitric Oxide Synthase Gene Therapy Is Mediated by Cyclooxygenase-2 via a Nuclear Factor-B Dependent Pathway. *Circulation* 2007;116:1-8.
5. Rudiger A. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-608.
6. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *JPEN* 1990;14(5 suppl):226S-229S.
7. Barbul A. Arginine and immune function. *Nutrition*. 1990;6:53-58.
8. Cynober LA. *Amino Acid Metabolism and Therapy in Health and Nutritional Disease*. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1995;pp:364-68.
9. Zaloga GP. *Nutrition in Critical Care*. St Louis: Mosby, 1994;pp:107-12.
10. Joyce KS. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004;13:17-23.
11. Lira RV, Arredondo PR. Óxido nítrico: un héroe disfrazado de villano. *Elementos* 2004;53:11-17.
12. Joyce KS. *Op cit*.
13. Yvette CL. Exogenous arginine in sepsis. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S557-S63.
14. Mette MB. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S584-S590.
15. Sabatini L, Wilson C, Lower A, et al. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1027-34.
16. Sugino N, Nakata M, Kashida S, et al. Decreased superoxide dismutase expression and increased concentrations of lipid peroxide and prostaglandin F(2 alpha) in the decidua of failed pregnancy. *Mol Hum Reprod* 2000;6:642-47.
17. Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, et al. Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertil Steril* 1999;72:720-26.
18. Kasapinovic S, McCallum GP, Wiley MJ, et al. The peroxynitrite pathway in development: phenytoin and benzo_a_pyrene embryopathies in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1703-11.
19. Sajal Gupta, Ashok A. The Role of Oxidative Stress in Spontaneous Abortion and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Survey* 2004;62(5).

20. Hans KB. Antioxidant therapy in critical care. Is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]: S577-S583.
21. Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:1-12.
22. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21-30.
23. Lanone S, Taille C, Boczkowski J, et al. Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1611-17.
24. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, et al. Muscular contractile failure in septic patients: Role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2308-15.
25. Yeh CL, Hsu CS, Chiu WC, et al. Dietary arginine enhances adhesion molecule and T helper 2 cytokine expression in mice with gut-derived sepsis. *Shock* 2006;25:155-60.
26. Shingo Y. Mitochondria, endoplasmic reticulum, and alternative pathways of cell death in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S488-S495.