



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"OXIDO NITRICO: UN NUEVO CONCEPTO
EN VETERINARIA
(REVISION BIBLIOGRAFICA)"

P U B L I C A C I O N
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
EDUARDO CORTES SALAS

ASESOR: M.V.Z. GERARDO GARZA MALACARA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de: Publicación:
"Oxido nítrico: un nuevo concepto en veterinaria
(Revisión bibliográfica)".

que presenta él pasante: Eduardo Cortés Salas
con número de cuenta: 7910248-5 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 13 de Junio de 2001

PRESIDENTE M.C. Raúl Arturo Mar Cruz

VOCAL MVZ. Jorge Torres Martínez

SECRETARIO MVZ. Gerardo Garza Malacara

PRIMER SUPLENTE MVZ. Ignacio Carlos Rangel Rodríguez

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Beatriz Rosas Gutiérrez

DEDICATORIAS

A mis Padres:

Sra. Carmen Salas Jiménez.
Sr. David Cortés Rivera.

A mis Tios:

Sra. Alicia Salas J.
Sra. Evelia González.
Sr. Anselmo Salas.

A mis Primos.

A:

Froylán Soberanes Fragoso
y a toda su familia.

A mis compañeros de generación.

A mi Hermana:

Estela Cortés Salas.

A:

Raúl Ramírez M.
Raúl Ramírez Cortés.

A mis Padrinos

A:

René Escobar Nava y
a toda su familia.

En especial A:

Sr. Manuel Soberanes.
Sra. Concepción Fragoso.

A mis amigos:

Ruth, Pedro, Gloria,
Alinee, Isabel, Jaime,
Claudia y Raquel.

AGRADECIMIENTOS.

Un agradecimiento especial a mi Asesor:

M.V.Z. Esp. Froylán Soberanes Fragoso.
por su dedicación y apoyo.

Un agradecimiento a mi Asesor de Publicación:

M.V.Z. Cert. Gerardo Garza Malacara.

A los Académicos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

A mi Honorable Jurado:

M.C. Raúl Arturo Mar Cruz.
M.V.Z. Jorge Torres Martínez.
M.V.Z. Gerardo Garza Malacara.
M.V.Z. Ignacio Carlos Rangel Rodríguez.
M.V.Z. Beatriz Rosas Gutiérrez.

**A todos los profesores que contribuyeron a mi Educación Primaria, Secundaria,
a nivel Bachillerato, así como aquellos que han contribuido a mi Formación
Profesional.**

**LO MEJOR ESTA
POR VENIR**

2000

Hotel Acapulco Princess / 7 al 10 de Junio / 2000



**XXXI CONGRESO
NACIONAL E INTERNACIONAL
AMMVEPE**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



ÓXIDO NÍTRICO: UN NUEVO CONCEPTO EN VETERINARIA

(Revisión bibliográfica)

1. -MVZ Esp. Soberanes Fragoso Froylán *
2. -PMVZ Cortés Salas Eduardo

Introducción:

El Óxido Nítrico (NO) es un radical en forma de gas con un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno. A mediados de la década de los 80's había menos de una docena de reportes sobre el efecto del NO en los mamíferos, debido a que sólo se le consideraba como un pululante ambiental (producto de la combustión) que destruía la capa de ozono (1,2). En 1980 Furchgott y Zawadzky descubren que las células endoteliales producen un factor que causa la relajación del músculo liso adyacente y lo denominan Factor Relajante Derivado del Endotelio (FRDE) (1,2). En 1987 Palmer da evidencias que el FRDE es el NO y lo refiere como Óxido Nítrico Derivado del Endotelio (NODE) (4). Lo que crea un gran interés en el mundo científico, que ha provocado que hasta la fecha se hayan escrito más de 15,000 artículos sobre el efecto del NO en diferentes procesos como: choque séptico (5,6,7,8,9,15,18,19,22), daño por reperfusión (3,27,30), falla cardíaca congestiva (2), isquemia cerebral (27,29,30), trauma espinal (3), falla renal (4), falla hepática (3,5), artritis (3), disfunción eréctil del pene (1,12), enfermedades neurodegenerativas (3,13) y diversos procesos inflamatorios (3,13). Al NO se le ha considerado como una espada de doble filo, ya que producido por las células en un momento y magnitud apropiada sirve como molécula de señalización en procesos fisiológicos, en la defensa del huésped, comunicación neuronal y regulación vascular (3). Mientras que una excesiva producción se ha implicado como un mediador del daño neurotóxico y de la vasodilatación resistente a vasopresores en el choque séptico (3,13). En 1998 se otorga el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a los doctores Furchgott, Ignarro y Murad por sus descubrimientos del FRDE (15,19).

Síntesis del Óxido Nítrico

El NO es sintetizado a partir del nitrógeno guanidino del aminoácido L-Arginina a través de una familia de enzimas llamadas Óxido Nítrico Sintetazas (NOS), resultando en NO y citrulina. Las NOS se encuentran como 3 isoformas (1,2,3,5,11)

A)NOS Constitutivas: Son dependientes del calcio y calmodulin para su activación y se localizan en endotelios (*NOS endotelial*) y en algunas neuronas tanto a nivel central como periférico (*NOS neuronal*). Las NOS constitutivas tienden a tener efectos inmediatos y benéficos como el control de la resistencia vascular, flujo sanguíneo, presión sanguínea, función sexual del macho, protección en la isquemia (3,5,7,25).

B)NOS Inducible: Es independiente del calcio para su activación y se localiza principalmente en macrófagos, células inflamatorias, hepatocitos y músculo endotelial, teniendo efectos en horas a días. , cuando es producida en condiciones fisiológicas tiene efectos antibacterianos, antifungales y antitumorales, pero cuando es producido en forma exagerada por la estimulación de lipopolisacáridos, Factor de Necrosis Tumoral u otras citocinas tiende a ser dañino para el organismo (5,7,8,15,25)

Liberación y efecto del NO en el endotelio

El FRDE o NO es liberado por las células en respuesta a hormonas, drogas, mediadores inflamatorios y eventos biofísicos como es el cambio en el flujo sanguíneo. El NO migra del endotelio a las células del músculo liso vascular adyacentes, donde activa la forma citosólica de la enzima Guanosino Trifosfato a Guanosino Monofosfato Cíclico (GMPc). EL GMPc es un potente relajante del músculo liso vascular (**vasodilatador**) (5,7,8,9,22).

Además decrece la disponibilidad del calcio intracelular al miocito con lo que se disminuye la sensibilidad contráctil al calcio. También causa vasodilatación por activación de los canales de potasio, hiperpolarización de la membrana y disminución de la disponibilidad de calcio intracelular(5,15,21) La producción del NO es evaluada midiendo los niveles de sus productos finales (Nitratos y Nitritos) en muestras biológicas. La producción del NO es representada por los nitritos urinarios más los niveles de nitratos en suero y plasma (8).

Funciones del Óxido Nítrico

- Neurotransmisor no colinérgico no adrenérgico a nivel central y periférico (1,3,5,13)
- Neurotransmisor en el control de la erección del pene (1,12).
- Regula el tono vascular (vasodilatación) , presión sanguínea y perfusión a tejido (1,15,18,19,20).
- Control de la autorregulación del flujo sanguíneo a cerebro y médula espinal (6,29).
- Control del flujo sanguíneo a nivel renal, gastrointestinal y pulmonar (4,5,9,15).
- Regula la liberación de renina y la homeostasis de agua y sodio modulando el volumen vascular (6,15).
- Mantiene la normalidad de la barrera mucosal gástrica e intestinal (mantiene la permeabilidad intestinal) (3,5,9,15,25).
- Regula la motilidad intestinal (3,5,25)
- Inhibe la adhesión de leucocitos y plaquetas a endotelio vascular (6,9,11,18,25).
- Tiene actividad trombolítica y fibrinolítica (6).
- Modifica la percepción del dolor (6).
- Actúa en la regulación de la memoria (13).

- Es el principal responsable de la vasodilatación (hipotensión) no responsiva a vasopresores en choque séptico (7,18,19,20,22).
- Es el mediador del daño neurotóxico producido por el ácido quinolinico (QUIN) y Glutamato (neurotransmisores excitatorios) liberados en procesos de isquemia o trauma cerebral y trauma medular al ser estimulados los receptores NMDA y AMPA (3,13,17,27,30).
- Potencializa el daño oxidativo por los oxiradicales en procesos de isquemia- reperusión al producir peroxinitritos y radicales hidroxilo (3,5,6,8,13,17,27,30)
- Potencializa el daño mediado por oxiradicales y el hierro (3,6,8,13,27,30).
- Promueve la peroxidación lipídica de las membranas en conjunto con oxiradicales(3,13).
- Es el mediador de la vasodilatación cerebral por anestésicos inhalados (23)
- Promueve la apoptosis (13), e inhibe la apoptosis endotelial inducida por estrés (16,18).

Control farmacológico del NO

Aunque los nitrovasodilatadores como la nitroglicerina se han utilizado durante mas de 100 años en el manejo del edema pulmonar (2), no se conocía con exactitud su mecanismo de acción, hasta que se descubre el FRDE y se conoce que la nitroglicerina actúa al donar NO (2). Actualmente se trabaja tanto con fármacos que inhiben la producción de las NOS, como la L-Nitroarginina (L-NARG) (8), Nitro-L-Arginina Metil Ester (LAME) (7,10,15,21) y el N-monometil Arginina (l-NMMA) (11,14,15,16). Como con precursores del NO como la L-Arginina (8,13,15) o bien donadores del NO como el nitroprusiato sódico (3,8). Debido a que hay diferentes isoformas de las NOS y que el NO dependiendo de su origen constitutivo o inducible pueden tener diferentes efectos biológicos, actualmente se busca trabajar con inhibidores selectivos de las diferentes isoformas de la NOS como por ejemplo el 7-nitroindazole (7-NI) , el AR-R 1747 y el etil-s metil tiocitrulina que inhiben las NOS neuronal (15,27,30) o la canavanina , aminoguanidina y s-metilstiourea que inhiben la NOS inducible (9,15,20,25). También se está estudiando los efectos neuroprotectores de los estrógenos (24), ya que se

ha encontrado que protegen durante los procesos de isquemia al estimular la NOS endotelial (manteniendo el flujo sanguíneo a cerebro) (29) y a la vez bloquear la NOS inducible con efectos neurotóxicos (28). Muchos fármacos están aún en fase I o II de investigación, otros ya están en la fase III o clínica como el 546C88 (N-METIL-L-Argina), el cual ha sido de los más estudiados (18,22), sin embargo en 1999 se suspendió su fase III debido a los efectos secundarios que estaban presentando los pacientes tratados (14,18,19). El Citrato de Sildenafil ya se maneja clínicamente en humanos, este fármaco inhibe la fosfodiesterasa V, enzima que convierte el GMP en 5-GMP inactivo, cuando esta acción se bloquea los niveles de GMPc se incrementan y la relajación del músculo liso se intensifica con lo que se mantiene la relajación de los espacios lagunares del pene del hombre con lo cual se facilita la erección (12). Finalmente también se está explorando con la utilización de NO inhalado, ya que por esta vía tiene capacidad de vasodilatación de la vasculatura pulmonar sin efectos aparentes sistémicos (8,26,31).

Discusión

Con el descubrimiento del FRDE y el NO se ha abierto una gran posibilidad de llegar a entender mejor la fisiopatología de muchos procesos complejos como las enfermedades neurodegenerativas, el fenómeno isquemia-reperusión, el choque séptico, trauma cerebral, etc. Sabemos que el NO sólo es la punta de la madeja de un conocimiento que se irá generando año con año y nos irá dando nuevas sorpresas de cómo se dan las patologías y cómo reacciona el organismo a ellas. Sabemos también que el NO no actúa solo, que se interrelaciona con los oxirradicales, el calcio, el hierro y los neurotransmisores de tipo excitatorio para en conjunto producir daños severos al organismo. Pero también sabemos que en condiciones fisiológicas es benéfico para el paciente a través de sus efectos vasodilatadores y que su control farmacológico no es fácil, debido a que al inhibirlo o donarlo estamos inhibiendo o donando tanto los efectos benéficos como dañinos, que ha habido buenas y malas experiencias con su manipulación, pero cuando los científicos logren manipular las diferentes

isoformas de las NOS tendremos una excelente arma de un solo filo, para poder ayudar a nuestros pacientes perros y gatos, pero tenemos la gran obligación desde este momento para aprender lo más que se pueda de esta molécula, recordemos que el médico ayuda con lo que sabe no con lo que ignora . Por último, para darnos una idea de cómo ha revolucionado a la medicina de humanos esta molécula, basta con saber que el Citrato de Sildenafil fue liberado para su venta en marzo de 1998 y para finales de 1999 se habían dado en todo el mundo más de 50 millones de recetas.

Literatura citada

- 1.-Adams,R.:New frontiers in medicine: The discovery of endogenous nitric oxide. *PROC. 12th ACVIM* . 1994; 750-751.
- 2.-Rubin,g.:Endogenous and exogenous nitric oxide donors. *Comp. Cont. Educ.* 1996; 639-645.
- 3.-Pozo,D. et al :Producción de óxido nítrico y su modulación en el sistema inmune y el sistema nervioso. *Arch Neurocienc (Mex)*.1998; 2: 84-94.
- 4.-Brown,S.:Nitric oxide: Role in regulation of systemic and renal hemodynamics. *PROC.12th ACVIM* . 1994; 754.
- 5.-Dimiski,D.:Nitric oxide: Gastrointestinal disease. *PROC. 12th ACVIM.* 1994; 756-759.
- 6.-Muir,W.:Shock. *Comp. Cont. Educ.* 1998; 20:549-570.
- 7.-Hollenber,S.:Inhibition of oxide nitric synthesis in sepsis: A promising strategy. *Crit Care Med* 1998; 26: 638-639.
- 8.-Carcillo,J.:Nitric oxide production in neonatal and pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1063-1065.
- 9.-Fink,M.:Nitric oxide and the gut: One more piece in the puzzle. *Crit Care Med.* 1999; 7 :248-249.
- 10.-Mehta,S et al :Porcine endotoxemic shock is associated with increased expired nitric oxide *Crit Care Med.* 1999;27 :385-393.

- 11.-Freeman,B et al :Response of the septic vasculature to prolonged vasopresos therapy N-monomethyl-l-arginine and epinephrine in canines. *Crit Care Med.* 1998; 26: 877-886.
- 12.-Mayorga,J.:Evaluación de la disfunción eréctil. *Mundo Científico*, 1999; XXVIII: 39-45.
- 13.-Santamaria del Angel, D et al:El papel del óxido nítrico en el daño oxidativo inducido por el ácido quinolinico en sinaptosomas de cerebro de rata. *Arch Neurocienc (Mex)*. 1998; 3: 71-75.
- 14.-Nasraway,S.:Sepsis research: We must change course, *Crit Care Med.* 1999; 27: 427-430.
- 15.-Murray, P et al : Nitric oxide and septic vascular dysfunction. *Anesth Analg.* 2000; 90: 89-101.
- 16.-DeMeester,S et al: Nitric oxide inhibits stress-induced endothelial cell apoptosis. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1500-1509.
- 17.-Baines, P et al:Nitric oxide production in meningococcal disease is directly related to disease severity. *Crit Care Med.* 1999; 27 :1187-1190.
- 18.-Cobb, J.:Use of nitric oxide synthase inhibitors to treat septic shock: The light has changed from yellow to red. *Crit Care Med.* 1999; 27: 855-856.
- 19.-Kilbourn,R.:Nitric oxide synthase inhibitors- A mechanism based treatment of septic shock. *Crit Care Med.* 1999 ; 27: 857-859.
- 20.-Fishman, D et al : L-canavanine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, improves venous return in endotoxemic rats. *Cirt Care Med.* 1997; 25: 469-475.
- 21.-You,J et al:P2u receptor-mediated release of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor from cerebrovascular endothelium in rats. *Stroke*,1999; 30: 1125-1133.
- 22.-Grover, R et al:An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N-methyl-l- arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 1999; 27: 913-922.
- 23.-Staunton, M et al:Neuronal nitric oxide synthase mediates halothane induced cerebral

microvascular dilatation. *Anesthesiology*. 2000; 92: 25-32.

24.-Alkayed, N et al: Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. *Stroke*. 2000; 31: 161-168.

25.-Qu, X et al: Roles of nitric oxide synthases in platelet-activating factor-induced intestinal necrosis in rats. *Crit Care Med*. 1999 ; 27: 356-364.

26.-Baigorri, F et al: Inhaled nitric oxide does not improve cardiac or pulmonary function in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2153-2158.

27.-Lei, B et al: Nitric oxide production in the Ca1 field of the gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Stroke*, 1999; 30: 669-677.

28.-Wang, Q et al: Estrogen provides neuroprotection in transient forebrain ischemia through perfusion-independent mechanisms in rats. *Stroke*, 1999; 30: 630-637.

29.-McNeill, A et al: Chronic estrogen treatment increases levels of endothelial nitric oxide synthase protein in rat cerebral microvessels. *Stroke*, 1999; 30: 2186-2190.

30.-Harukuni, I et al: Effect of AR-R 17477, a potent neuronal nitric synthase inhibitor, on infarction volume resulting from permanent focal ischemia in rats. *Crit Care Med* 1999; 27: 2508-2511.

31.-Berkenbosch, J et al: Management of postoperative chylothorax with nitric oxide: A case report. *Crit Care Med*, 1999; 27: 1022-1024.

ÓXIDO NÍTRICO: UN NUEVO CONCEPTO EN MEDICINA VETERINARIA

Resumen (estudio recapitulativo)

En 1980 se descubre que las células endoteliales producen un factor que causa la relajación del músculo liso y se denomina FRDE. En 1987 se dan evidencias que este factor relajante es el óxido

nitrico. El NO es sintetizado a partir de la arginina por alguna de 3 isoformas de la enzima Oxido Nitrico Sintetaza (NOS). Las NOS se encuentran localizadas en endotelios, neuronas y macrófagos. El NO actúa como un vasodilatador a través del GMPc. Dependiendo de su origen el NO puede ser benéfico para el organismo al controlar el tono vascular y presión sanguínea., o dañino para el organismo al producir una vasodilatación sostenida en choque séptico, o neurotóxico en procesos de isquemia cerebral en conjunto con los oxiradicales y neurotransmisores de tipo excitatorio. Actualmente se explora su manipulación farmacológica con inhibidores de la NOS selectivos y no selectivos, y con donadores de NO con efectos variables, pero prometedores.

Palabras clave: Óxido Nitrico, Vasodilatación, Neurotoxicidad, Choque séptico

OXIDE NITRIC: A NEW CONCEPT IN VETERINARY MEDICINE

Summary (recapitulative study)

In 1980 is discovered that the cells endothelial produces a factor that causes the relaxation of the smooth muscle and it is denominated EDRF. In 1987 evidences are given that this relaxing factor is the nitric oxide. The NO it is synthesized starting from the arginine by some of 3 isoforms of the enzyme Oxide Nitric Synthasa (NOS). They are located to them in endothelium, neurons and macrophages. The NO it Acts as a vasodilator through the cGMP. Depending on their origin the NO it can be beneficent for the organism when controlling the vascular tone and blood pressure., or harmful for the organism when producing to vasodilatation sustained in septic shock, or neurotoxicity in processes of cerebral ischemia together with the oxiradicals and neurotransmisors of type excitatory. At the moment their pharmacological manipulation is explored with inhibitors of the NOS

selective and not selective, and with donors of NO with variable, but promising effects.

Words key: Nitric Oxide, Vasodilatation, Neurotoxicity, Septic shock