

# Óxido nítrico para principiantes

Hazael Avila-Rojas<sup>1</sup>, Iván Pérez-Neri<sup>2\*</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, 14269. Ciudad de México. México

<sup>2</sup>Laboratorio de adicciones. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, 14269. Ciudad de México, México.

\*Correspondencia: Iván Pérez Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877; La Fama, 14269. Ciudad de México. México.

Email: ivanperezneri@hotmail.com

Más allá de que algunas teorías de conspiración afirmen que el consumo alimenticio de glutamato causa efectos neurológicos nocivos, lo cierto es que ninguna de ellas menciona la molécula a través de la cuál puede causar algunos de esos efectos: el óxido nítrico (NO, por su fórmula molecular). Esa falta de protagonismo contrasta con la popularidad que tiene entre la comunidad científica; al 8 de agosto del 2016, PubMed registra 146,631 publicaciones para los términos "nitric oxide" y 142,362 para "glutamate" de modo que, en este medio, el NO no ha recibido menos atención que el aminoácido.

Por el contrario, la mayor parte de la información sobre el NO que se encuentra disponible en internet hace gala de su supuesto efecto benéfico para las enfermedades cardiovasculares, el rendimiento físico y el desarrollo muscular, por lo que se ofrece como complemento para usuarios de gimnasios, tanto aficionados como profesionales. Curiosamente, entre esa información es poco común que se mencione el efecto tóxico del NO en relación, por ejemplo, con la excitotoxicidad y el estrés oxidante. De hecho, es incuestionable que el NO se encuentra involucrado en muchos mecanismos de toxicidad y en una variedad igual o mayor de efectos benéficos, pero

esta no es la única paradoja que rodea a este mensajero tan controversial. También es cierto que algunos estudios han observado que la producción del NO en sistemas vivos se estimula al aumentar el nivel de sus precursores (principalmente arginina y citrulina) a pesar de que la concentración de ellos es teóricamente mayor a la que se requiere para ese fin. Este fenómeno se denomina 'paradoja de arginina' y no ha conseguido a la fecha una explicación convincente por lo que aún se debate su veracidad.

Sin embargo, muchas personas, tanto dentro como fuera de las ciencias médicas, dan por cierta dicha paradoja al grado de que fundamenta el uso de los complementos alimenticios arriba mencionados pues dichos suplementos contienen básicamente arginina y citrulina.

Pero la historia de las paradojas que rodean al NO es más antigua. Se cuenta que Alfred Nobel consumía nitroglicerina, un explosivo componente de la dinamita inventada por él mismo y que también es un donador de NO, pues padecía de angina de pecho (National Academies, 2016). Aproximadamente un siglo después, se otorgó el Premio que ahora lleva su nombre a Louis Ignarro por sus investigaciones sobre este compuesto.

Aceptado: 12 agosto 2016

El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por la NO sintasa (NOS)<sup>2,3</sup> tras la activación del receptor NMDA y es un componente importante para la señalización mediada por este receptor. Esta molécula no se almacena en vesículas y no requiere unirse a un receptor de membrana para ejercer su acción sino que difunde a través ella y actúa directamente en componentes intracelulares<sup>4</sup> como un 'segundo mensajero'.

En relación a la NOS, se han identificado 3 isoformas. Dos de ellas, la isoforma neuronal (nNOS o NOS I) y la endotelial (eNOS o NOS III), se expresan de manera constitutiva y se estimulan por incrementos de Ca<sup>2+</sup> intracelular<sup>2,5,6</sup>. Además, existe una isoforma inducible independiente de Ca<sup>2+</sup> (iNOS o NOS II) que participa en la respuesta inmune<sup>5,6</sup>.

El NO es un importante mensajero involucrado en varios procesos fisiológicos y fisiopatológicos<sup>7</sup>. El NO participa en la plasticidad sináptica que involucra los procesos de potenciación y de depresión a largo plazo, los cuales están estrechamente relacionados con la memoria y el aprendizaje<sup>8</sup>.

Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que el NO modula la liberación de múltiples neurotransmisores como aminoácidos excitadores e inhibidores, acetilcolina, catecolaminas, serotonina, histamina y adenosina<sup>3,5</sup>. Otras funciones atribuidas al NO son la activación de la guanilato ciclasa para la producción de guanosinmonofosfato cíclico así como la inhibición de la citocromo oxidasa y de la catalasa. Las dos últimas acciones se presentan a altas concentraciones de NO, probablemente producido por la iNOS, mientras que la primera ocurre a bajas concentraciones, inducido probablemente por eNOS o nNOS<sup>7,9</sup>.

Este repertorio multifuncional convierte el NO en un candidato para explicar la convergencia entre diferentes sistemas de neurotransmisión en la fisiopatología de la psicosis. Diversos estudios sugieren que la síntesis de este modulador puede ser disfuncional en este trastorno.

El NO está rodeado de paradojas. Es producido por seres vivos pero es un compuesto inorgánico, es un neurotransmisor pero también un segundo mensajero, su síntesis es dependiente de calcio pero también puede ser independiente de ella, puede causar la muerte de las células pero también es importante para su supervivencia, está involucrado en la demencia pero también en el aprendizaje, es una molécula muy simple pero realiza funciones muy complejas.

Quizás de todo esto es que su estudio resulta tan atractivo para muchos investigadores pues "las paradojas revelan tener también un carácter notablemente seductor"<sup>10</sup>. De alguna forma, una paradoja es invaluable para validar la veracidad de un paradigma pues "puede constituir una oportunidad para poner en evidencia nuestros más preciados supuestos y descubrir cuál o cuáles de esos planteamientos hemos de abandonar"<sup>10</sup>, lo que es imprescindible para la evolución del conocimiento.

Pero las paradojas pueden, por otro lado, desmotivar los esfuerzos por solucionarlas pues en muchas ocasiones resultan indecidibles; como la clásica paradoja de Epiménides que, en términos generales, se resume en que "esta afirmación es falsa". Sin embargo, en palabras de Anthony Aguirre: "lo que conviene hacer, antes al contrario, es salir en su búsqueda, a fin de que, en caso de encontrar una, podamos aguzarla y llevarla a su más extrema expresión, albergando en todo momento la esperanza de que acabe revelándose a nuestros ojos la solución de la paradoja misma, que vendrá invariablemente acompañada de una buena dosis de verdad"<sup>10</sup>.

### Agradecimientos

Este artículo fue escrito como parte de la tesis de licenciatura de H. Avila-Rojas para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los autores agradecen a Hugo Sandoval Zamora y a Mauricio Soltero por su revisión del manuscrito.

### Referencias

1. National Academies. 2016. De los explosivos al gas terapéutico: el óxido nítrico en biología y medicina. Disponible en: [http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio\\_007922.html](http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007922.html) Consultado el 27 de julio del 2016.
2. Klamer D, Zhang J, Engel JA, Svensson L. Selective interaction of nitric oxide synthase inhibition with phencyclidine: behavioural and NMDA receptor binding studies in the rat. *Behav Brain Res* 2005; 159: 95-103.
3. Lee BH, Kim YK. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr Res* 2008; 104: 36-43.
4. Baba H, Suzuki T, Arai H, Emson PC. Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain. *Neuroreport* 2004; 15: 677-680.
5. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of Schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci* 2003; 28: 288-292.
6. Xu L, Mabuchi T, Katano T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Sakimura K, Mishina M, Ito S. Nitric oxide (NO) serves as a retrograde messenger to activate neuronal NO synthase in the spinal cord via NMDA receptors. *Nitric Oxide* 2007; 17: 18-24.
7. Pérez-Neri I, Montes S, Boll MC, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Liquid chromatographic-fluorimetric method for the estimation of nitric oxide biosynthesis in the central nervous system. *J Chromatogr B* 2004; 806: 133-139.
8. Tsutsuki H, Kohda T, Hara M, Kozaki S, Ihara H. Nitric oxide inhibits depolarization-evoked glutamate release from rat cerebellar granule cells. *Nitric Oxide* 2007; 16: 217-227.
9. Brown GC. Nitric oxide and neuronal death. *Nitric Oxide* 2010; 23: 153-165.
10. Aguirre A. La paradoja. En: Brockman J, ed. Este libro le hará más inteligente. Paidós: México, 2014

---

Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias