

## ¿El estado hipovolémico modula la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa o viceversa?

MARTÍN DONATO<sup>1</sup>

El estado de hipovolemia es conocido desde los tiempos de Hipócrates y Galeno; sin embargo, el término “*shock*” se empleó desde 1743, a partir de una traducción al inglés de la segunda edición en francés de la obra de Henri François Le Dran, titulada “Un tratado de reflexiones obtenidas de la experiencia en las heridas por perdigones”. (1) El traductor empleó esta palabra para comunicar la impresión de una sacudida o golpe, seguida de un deterioro progresivo, pérdida de conciencia y muerte. Desde entonces y hasta finales del siglo XIX, el *shock* fue definido en términos puramente clínicos. En 1872, Gross y colaboradores (1) se refieren a esta entidad como “... una manifestación del brusco trastorno de la maquinaria de la vida...”. Posteriormente, en 1899, Crile y colaboradores (1) ponen de manifiesto el papel de un insuficiente retorno venoso en la fisiopatología del *shock* y demuestran el efecto beneficioso de la fluidoterapia. Ya en el siglo XX, el término *shock* se utilizó como sinónimo de hipotensión arterial sistémica debida a hemorragias o traumatismos. Años más tarde, Keith, Cannon, Wiggers, Blalock y Cournand (1) consideraron que el *shock* no sólo era un simple estado de hipotensión arterial, sino la manifestación de una situación de hipoperfusión, concepto que aún persiste. En consecuencia, en la actualidad, *shock* se define como un estado de hipoperfusión generalizada causado por una disminución del gasto cardíaco o del volumen circulatorio.

Durante la fase inicial de una hemorragia, la presión arterial se mantiene en valores cercanos a los normales debido a la disminución de la conductancia arterial y al incremento de la frecuencia cardíaca. En este sentido, la activación de un barorreflejo arterial incrementa el tono simpático y disminuye el parasimpático. Cuando la pérdida sanguínea es significativa, y se alcanza un estado crítico, la presión arterial cae bruscamente. Esto se debe, al menos en parte, a una pérdida de la vasoconstricción simpática.

El óxido nítrico ha sido directamente involucrado en la patogenia del *shock*. (2) Este compuesto es sintetizado a partir de L-arginina en una reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa. Los análogos de la L-arginina, como N-nitro-L-arginina (L-NNA), N-monometil-arginina y N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), inhiben la síntesis del óxido nítrico e incrementan la presión arterial media, lo cual provoca vasoconstricción. De esta manera, en condiciones

basales, el óxido nítrico modula la vasodilatación de los vasos periféricos. Como se ha mencionado, la liberación de óxido nítrico se ha asociado con la hipotensión que se observa en el *shock* hemorrágico, (3) en la hemodiálisis renal (4) y en el *shock* endotóxico. (5) De esta manera, el óxido nítrico podría dilatar los vasos periféricos y suprimir el tono simpático central y de esta manera contribuir a la hipotensión de la hemorragia.

En consecuencia, el trabajo de Fellet y colaboradores (6) que se publica en este número de la *Revista Argentina de Cardiología* es original e importante, ya que confirma la participación del óxido nítrico en la patogenia del *shock* hipovolémico y demuestra que la activación dinámica, heterogénea y dependiente del tiempo de la enzima óxido nítrico sintetasa cardíaca estaría involucrada en las alteraciones hemodinámicas que se observan luego de un episodio de hemorragia aguda. Además, la inhibición del sistema del óxido nítrico presenta efectos beneficiosos, en particular al mantener los valores de presión arterial media. Finalmente, los autores concluyen que el estado hipovolémico modularía la actividad y la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa cardíaca. Sin embargo, podemos dar vuelta esta afirmación y preguntarnos: ¿La óxido nítrico sintetasa modula el estado de hipovolemia?

Por otro lado, las alteraciones observadas en el sistema del óxido nítrico cardíaco repercuten directamente sobre la función cardíaca y, como bien mencionan los autores, es conocido que el corazón participa de una manera trascendente en la respuesta de adaptación ante la hipotensión inducida por el estado hipovolémico. Además, la pérdida de sangre constituye un estímulo estresante para el sistema cardíaco, que causa la disminución de la precarga y de la perfusión tisular. Siguiendo este razonamiento, el trabajo de Fellet y colaboradores (6) deja abiertas las puertas para investigar los posibles cambios en la función ventricular durante la hemorragia y su relación con el metabolismo del óxido nítrico.

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sethi AK, Sharma P, Mohta M, Tyagi A. Shock- A short review. *Indian J Anesth* 2003;47:245-359.
2. Lieberthal W, McGarry AE, Sheils J, Valeri CR. Nitric oxide inhibition in rats improves blood pressure and renal function during hypovolemic shock. *Am J Physiol* 1991;261:F868-72.

3. Thiernemann C, Szabo C, Mitchell JA, Vane JR. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:267-71.
4. Beasley D, Brenner BM. Role of nitric oxide in hemodialysis hypotension. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S96-S100.
5. Hotchkiss RS, Karl IE, Parker JL, Adams HR. Inhibition of NO synthesis in septic shock. *Lancet* 1992;339:434-5.
6. Fellet A, D Arreche N, Sarappa M, Mac Laughlin M, Arranz C, Yeyati N y col. El estado hipovolémico modula la actividad y la expresión de la óxido nítrico sintetasa en el sistema cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:43-49.