

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD NO. 1

**ÓXIDO NÍTRICO.
IMPORTANCIA BIOLÓGICA Y PARTICIPACIÓN EN ALGUNAS
FUNCIONES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS.**

*Dra. Dora Ferrer Viant,¹ Dra. Cecilia Jorge Fonseca,²
Dr. Ramón Enrique García Rodríguez³ y Pável Francisco Martínez Anglada.⁴*

RESUMEN

El óxido nítrico es un gas simple, liberado por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina, por acción de la enzima sintetasa de óxido nítrico, la cual tiene una amplia distribución en el organismo. Actualmente se le concede al óxido nítrico una gran importancia en el estudio de la fisiología normal y algunas enfermedades. Por esto se realiza una actualización sobre las características fundamentales de esta molécula y su participación en la hemodinámica cardiovascular y algunas funciones hematológicas y de defensa.

Descriptores: ÓXIDO NÍTRICO; HOMEOSTASIS.

=====

¹ *Especialista de I Grado en Fisiología Humana y Patológica. Profesora Asistente.*

² *Especialista de I Grado en Histología. Profesora Instructora.*

³ *Especialista de I Grado en Embriología. Profesor Titular. Doctor en Ciencias Médicas.*

⁴ *Estudiante de I año de Medicina.*

INTRODUCCIÓN

En 1980, Furchgott y Zawadzki ¹ demostraron la necesaria presencia del endotelio vascular para producir relajación de un anillo de aorta torácica de conejo inducida por la acetilcolina, y concluyeron que ésta la producía una sustancia difusible liberada por el endotelio, que se denominó *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF). Ya en 1979 se había demostrado que la relación existente entre los niveles de guanosina 3' - 5' monofosfato cíclico (GMPc) en el músculo liso vascular y su relajación estaba asociada a modificaciones del contenido intracelular de este mediador. ^{2, 3}

Palmer, et al ⁴ identificaron (1987) el EDRF como óxido nítrico (NO), el cual mediaba indirectamente la acción vasorelajante de la acetilcolina. A partir de estos trabajos y en los últimos años se han señalado nuevas funciones del NO en procesos fisiológicos y fisiopatológicos del organismo y las consecuencias para la salud. ^{5,9}

En este trabajo se expone una actualización sobre las características fundamentales y la participación que puede tener esta molécula en la hemodinámica cardiovascular y algunas funciones hematológicas y de defensa. De ahí la importancia que se le concede actualmente en el estudio de la fisiología normal y patológica en algunas enfermedades.

BIOSÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es un gas simple que se libera por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina. ¹⁰⁻¹² Para la síntesis de NO, además de la L-arginina como sustrato, se requiere de la presencia de calmodulina (CaM) y de 4 cofactores: fla-

vin mononucleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobloptenina (TBH) y de nicotinamida adenina dinucleotidofosfato (NADPH). Esta reacción es catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) y puede ser inhibida por derivados estructurales de dicho aminoácido: la N-mono-metil-L-arginina (LNMA), la N-nitro-L-arginina metiléster (LNAME) y otros.

Cuando la CaM no se encuentra unida a la enzima, los electrones donados por el NADPH no fluyen desde el dominio reductasa hacia el dominio oxigenasa y son aceptados por el citocromo C y otros aceptores de electrones. En presencia de la calmodulina los electrones donados por el NADPH son transportados por el FAD y por FMN hacia el grupo hemo. La L-arginina se convierte en N-hidroxicitrulina y luego en NO y L-citrulina.

En estas condiciones, la NOS produce una mezcla de aniones superóxido (O_2^-) y óxido nítrico que reacciona con peroxinitritos ($ONCO^-$) y como resultado final tiene lugar la citotoxicidad. En ausencia de TBH la NOS genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2), superóxido y óxido nítrico. Los productos finales del NO "in vivo" son: nitrito (NO_2^-) y nitrato (NO_3^-). El mejor índice de óxido nítrico total es la suma de ambos productos, debido a que la proporción relativa de cada uno de ellos dentro de una misma muestra resulta variable. La relación de nitrito/nitrato puede ser medida a través de sistemas colorimétricos que tiene un valor normal de 1.0 μ m. ^{13, 14}

El óxido nítrico, una vez formado, puede difundir hacia las células subyacentes, ^{3, 6} donde activa a la enzima guanidilciclase (Gc) y ésta provoca el aumento intracelular de GMPc, mediador de los efectos fisiológicos. La síntesis de óxido nítrico puede ser regulada por glucocorticoides y

agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que reducen la producción de este gas, así como por los propios niveles de NO a través de mecanismos de retroalimentación negativa.

Se han identificado más de una isoforma de NOS, ^{15 - 17} constituidos por subunidades homodiméricas con pesos moleculares entre 125 y 155 KDa:

1. Dos isoformas constitutivas calcio-dependientes (cNOS): la endotelial (eNOS) o tipo III y la neural (nNOS) o tipo I, presentes en diferentes tejidos (células endoteliales, neuronas, neuroglías y otros) que producen concentraciones fisiológicas de NO al actuar como señalizador molecular.

2. Una forma calcio-independiente (iNOS) o tipo II, inducible en un número de tipos celulares como macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, músculo liso, endotelio en respuesta a diferentes estímulos inmunológicos tales como: interferon gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y lipopolisacárido bacteriano (LPS), los cuales generan gran cantidad de NO que puede ser tóxico en células tumorales o infectadas por virus. El conocimiento de esta amplia distribución de las NOS ayudan a explicar algunos de los efectos en el organismo asociados con la liberación de óxido nítrico.

Tabla I. Isoformas de óxido nítrico sintetasa

Isoforma	Otro nombre	Peso molecular	Regulación	Localización
NOS tipo I	nNOS o bNOS	155 Kda	Ca ⁺⁺ /calmodulina	Neuronas del SNC y SNP, neuroglías, islotes del páncreas
NOS tipo II	iNOS	125 Kda	Expresión inducida por citocinas y endotoxinas.	Macrófagos, hepatocitos, células musculares lisas, neutrófilos y otros.
NOS tipo III	eNOS	135 Kda	Ca ⁺⁺ /calmodulina	Endotelio vascular, riñón, plaquetas.

El óxido nítrico puede interactuar con diversas biomoléculas y marcadores celulares fisiológicos que provocan diferentes efectos, ^{2, 8} como se muestra en la siguiente tabla:

ÓXIDO NÍTRICO		
DNA	GC-S	O ₂ ⁻
Citostático/citólisis	Regulación de mecanismos de transducción. Activador de NO.	Cambio de la bioactividad de NO. Daño oxidativo.
ENZIMAS	Hb	
Modulación de sus funciones	Disminuyendo la bioactividad Del NO	

Abreviaturas: GC-S (Guanidil ciclasa soluble), O₂⁻ (anión superóxido), DNA (Ácido desoxirribonucleico), Hb (hemoglobina).

ÓXIDO NÍTRICO Y HOMEOSTASIA CARDIOVASCULAR

Las NOS que se identificaron primeramente en los vasos sanguíneos desempeñan una importante función en los procesos fisiológicos y patológicos vasculares.

Investigaciones realizadas por Palmer et al.⁴ demuestran la acción del NO como posible regulador de la presión arterial, por su efecto vasorrelajante directo sobre los vasos sanguíneos. Rubany et al.⁵ comprueban además que el principal factor responsable de la liberación del óxido nítrico por las células endoteliales es el roce producido por la sangre sobre esta capa de células, y señalan por primera vez "que el aumento de la velocidad o pulso del flujo sanguíneo" produce vasorrelajación dependiente de la liberación de NO por las células endoteliales.

Buse et al.¹⁹ en otros estudios, sugieren que al nivel de los vasos sanguíneos existe un factor físico que activa a los mecanorreceptores de la pared vascular, induciendo la síntesis de NO por las células endoteliales a partir de la eNOS. Demostraron además que el óxido nítrico liberado podría actuar de forma local en el músculo liso subyacente, con una vida media de pocos segundos en soluciones biológicas.

Lo expresado anteriormente indica que al aumentar la presión arterial el roce de la corriente sanguínea sobre el endotelio vascular se incrementa y, por tanto, la liberación de NO, que coincide con lo planteado por Navarro et al.,²⁰ en cuanto a que a altas presiones de perfusión el óxido nítrico principal en la autorregulación local modulando la contractilidad miógena de la pared vascular. Se considera lo anterior como el principal factor que influye en la dilatación de los vasos sanguíneos mediante el control continuo del tono liso

muscular, inducido por la síntesis y liberación de óxido nítrico.

En la hipertensión arterial, la disfunción endotelial puede influir en el incremento de la resistencia vascular y producir complicaciones vasculares.^{12, 21} En muchos modelos de hipertensión arterial, la relajación dependiente del endotelio está reducida. Se ha observado que en ratas este efecto prevalece en los vasos sanguíneos cerebrales y aorta, pero no en arterias coronarias.¹²

En pacientes hipertensos, la acetilcolina causa paradójicamente vasoconstricción de arterias coronarias epicardíacas. En modelos de ratas hipertensas (SHR), la actividad de la NOS se incrementa pero resulta ineficaz, probablemente por aumentar la desactivación del óxido nítrico.

Navarro et al.²⁰ hallan que a largo plazo la hipertensión inducida por la administración de inhibidores de la síntesis de No, se produce por una elevación de la resistencia periférica; hallazgos confirmados por Vallance et al.²² en seres humanos al administrar inhibidores de la eNOS, y observaron un incremento de la resistencia vascular entre 30-45 %. Este fenómeno se podría explicar por la existencia de un desequilibrio entre los agentes vasoconstrictores y el óxido nítrico debido a la inhibición de éste.

Algunos autores como Tia et al.²⁴ y Morita et al.²⁵ opinan que la liberación de óxido nítrico puede ser controlada por el Sistema Nervioso y producir algunos efectos de este sistema sobre el control cardiovascular, fibras nerviosas parasimpáticas que terminan en la adventicia de algunos vasos (cerebrales, retina) contienen eNOS. El NO puede ser liberado por estas fibras nerviosas y extenderse hasta la capa de músculo liso y provocar vasorrelajación.

Vincent et al.²⁶ y Takemura et al.²⁷ constatan que en animales la presencia de nNOS en los núcleos del tracto solitario

(NTS) y el NO podrían ser liberados por fibras nerviosas aferentes vagales hacia estos núcleos, considerándose el óxido nítrico como un neuromodulador de neuronas barosensibles.²⁸ Este fenómeno fue sugerido por Lewis et al.²⁹ al aplicar una microinyección de un compuesto nitroso (S-nitrocisteína) en el interior del NTS en ratas hipertensas, ya que se produjo inmediatamente hipotensión y bradicardia.

Machado y Banagamba³⁰ en estudios posteriores (en ratas) demuestran que el NO puede actuar como un neurotransmisor desde neuronas barosensibles aferentes hacia el NTS. De esta forma es evidente el importante papel del tallo cerebral como neuromodulador sobre el control cardiovascular.

Recientemente Ma y Abboud³¹ y Andrew et al.³² comprueban que la frecuencia de las descargas tónicas de las neuronas del NTS disminuían cuando se inhibía la síntesis de óxido nítrico.

ÓXIDO NÍTRICO Y ACTIVIDAD PLAQUETARIA

Numerosos autores han observado que de forma semejante a lo que ocurre en las células endoteliales, las plaquetas poseen la capacidad de generar óxido nítrico (potente regulador de la función plaquetaria) en las que se ha demostrado la presencia de una eNOS.^{14, 33, 34} La liberación basal de NO por las plaquetas, "in vitro" y posiblemente "in vivo", se ha comprobado que puede ser de más o menos 20 nmol/L de sangre normalmente.³⁵ La activación de la eNOS se inicia durante la adhesión de las plaquetas a la colágena de la pared del vaso sanguíneo y la agregación plaquetaria inducida por esta colágena, ADP y ácido araquidónico.^{35 - 37} El mecanismo de esta activación no se conoce con exactitud, pero se afirma que el óxido nítrico generado durante dicha reacción se libera en

relación con la magnitud de la activación plaquetaria.

En 1987 se demostró, en cultivo de células endoteliales, que al estimularlas con bradicinina la cantidad de NO liberado era suficiente para inhibir la adhesión plaquetaria.³⁸ Además el óxido nítrico generado en los vasos coronarios y pulmonares inhibe la agregación plaquetaria bajo condiciones de un flujo sanguíneo constante. Polamowska³⁹ y Adams et al.⁴⁰ observaron que la agregación plaquetaria "in vitro" inducida por una variedad de agonistas es inhibida por la liberación de NO en cultivo fresco de células endoteliales. Este óxido nítrico causó también desagregación del agregado plaquetario.

Estudios en diferentes animales demostraron que la liberación basal de NO causada por la estimulación colinérgica y la sustancia P que inhibe la agregación plaquetaria, inducida por varios agentes agregantes como traumas endoteliales, incrementó el tiempo de sangramiento.

El NO liberado intraluminal procedente del endotelio vascular en seres humanos elevó los niveles intraplaquetarios de GMPc. Se concluye que la activación de la eNOS sobre las plaquetas inhibe su adhesión e induce a su desagregación.²³

La disfunción endotelial puede conducir a la adhesión de plaquetas y glóbulos blancos a las paredes vasculares y producir hiperplasia de la íntima vascular. Si a estos sitios disfuncionales se adhieren las plaquetas, se produce contracción de la musculatura lisa del vaso por acción del tromboxano A₂ y la serotonina; este hecho estimula la proliferación y migración de células del músculo liso vascular por acción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El óxido nítrico y las prostaciclina inhiben la adhesión plaquetaria, así como la acción de la proteína 1 quimiotáctica de macrófagos (MPC-1) y la adhesión de monocitos.

El GMPc inhibe la fosfolipasa C y A₂ en las plaquetas, lo que regula la función de algunos receptores de plaquetas tales como el receptor del fibrinógeno IIb/IIIa y P-selectinas.

EFFECTOS DEL ÓXIDO NÍTRICO SOBRE LOS LEUCOCITOS Y PROCESOS INFLAMATORIOS

Según Kubes y Suzuki,⁴¹ el NO afecta las interacciones entre los leucocitos polimorfonucleares y las células endoteliales. Esto se produce por adhesión de neutrófilos a las paredes de las vénulas poscapilares.

De esta manera se evidenció que el óxido nítrico está relacionado con la regulación de la adhesión de los glóbulos blancos a las células endoteliales, fenómeno que es modulado por los mastocitos. Por tanto, el NO rige la adhesión de polimorfonucleares y contribuye al mantenimiento de la integridad de la barrera microvascular, a la vez que disminuye la permeabilidad vascular, la inflamación y la formación de edema.⁴³

Algunos receptores de linfocitos T para antígenos virales pueden originar reacciones cruzadas con componentes de la membrana celular y producir activación de citocinas u otros mediadores inflamatorios como el NO, el cual Kato y Zorunski⁴³ consideran el mayor mediador de las funciones inmunes y desórdenes autoinmunes. Macrófagos y linfocitos activados ocasionan altos niveles de NO durante largos períodos por acción de la INOS. Lo anterior se reafirma en trabajos de Bo et al,¹⁶ Boulleme et al⁴⁴ y Kolb et al,⁴⁵ que observaron niveles elevados de óxido nítrico en diferentes enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea. La posible actividad adversa o de citotoxicidad

del NO, autores como Boulleme et al,⁴⁴ Van Der Berg y Van Lent⁴⁶ la explican a través de procesos químicos como la reacción con intermediarios reactivos del oxígeno (ROI) y la formación de peroxinitritos (ONOO⁻).

En las enfermedades inflamatorias los macrófagos activados secretan ROI y NO, lo cual puede resultar en la producción de peroxinitritos y/o radicales de OH. En esta reacción de NO con el grupo hemo en sitios catalíticos de las mitocondrias, enzimas citoplasmáticas y nucleares, pueden formar uniones covalentes irreversibles. En la artritis reumatoidea la producción aumentada de óxido nítrico se evidencia por el incremento de los niveles de nitritos en el líquido sinovial de dichos pacientes.^{18, 46}

Como se observa el óxido nítrico desempeña una importante función en la modulación de la respuesta inmune, posiblemente a través de la regulación diferencial de la síntesis de citocinas. Macrófagos y otros tipos celulares que pueden inducir la formación de interferon gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y lipopolisacárido bacteriano (LPS), producen óxido nítrico. El NO regula moléculas propias del organismo que previenen efectos de deterioro potencial como son la sepsis y el choque (la inhibición de su producción puede ser beneficiosa para el tratamiento del choque séptico).⁸

OTROS EFECTOS SOBRE EL ORGANISMO

Actualmente numerosos autores estudian la participación del NO en múltiples procesos biológicos en el organismo (fisiológicos y patológicos) como:

- Mediante el aprendizaje y la memoria.^{28, 43, 47}
- Regulación del sueño.⁴⁷
- En la reproducción.⁴⁸

- Progresión de lesiones ateromatosas.^{8, 23, 49, 50}
- Puede estar asociado con trastornos patológicos de la enfermedad de Alzheimer.⁵¹
- En el asma bronquial posee acción vasodilatadora y actúa como neurotransmisor y mediador de la inflamación.¹⁷
- Disfunción de células B de los islotes pancreáticos en la diabetes mellitus insulino dependiente, que causa inhibición de la secreción de insulina.¹⁸

ABSTRACT

Nitric oxide is a simple gas, released by the conversion of L-arginine amino acid in L-citrulline, with the action of nitric oxide synthetase enzyme which has a widespread distribution in the body. Nowadays, a great importance is granted to nitric oxide in the study of normal physiology and some diseases. That is the reason why an up to-date process about this molecule's fundamental characteristics, its participation in cardiovascular hemodynamics and some of its hematologic functions and defense is being carried out.

Subject headings: NITRIC OXIDE; HOMEOSTASIS.

REFERENCIAS

1. Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:273-376.
2. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:535.
3. McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc Soc Biol Med* 1996;211(1):1-6.
4. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
5. Rubany GM. Flow-induced release of endothelium - derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:1145.
6. Garthwaite J. Nitric oxide signaling in the nervous system. *Semin Neurosci* 1993;5:171-80.
7. Cudeiro J. The role of nitric oxide in the transformation of visual information within the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat. *Neuropharmacology* 1994;33:1413-8.
8. Marek WR. Nitric oxide. Biological mediator modulator and factor of injury: its role.
9. Mark AP. Nitric oxide synthase inhibition impairs delayed recall in mature monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:81-7.
10. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature (London)* 1988;333:664-6.
11. Cooke JP. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992;90:1168.
12. Remezal M. Etiopatogenia endotelial de la hipertensión. *Rev Sistole* 1994;152:24-5.
13. Rebeca J. Nitric oxide. *Molecular medicine today* 1995;1(8):358.
14. Muruganandam A, Mulis B. Isolation of nitric oxide synthase from human platelets. *Biochem Biophys Acta* 1994;1200:1.
15. Knowles RG. Nitric oxide synthase in mammal. *Biochem J* 1994;298:249.
16. Bo L, Dawson TM, Mork S. Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 1994;36:778-786.
17. Chuman AJ, Krishna MT, Holgate ST. A etiology of asthma: how public

- health and molecular medicine work together. *Molecular Med Today* 1996;2(5):192-7.
18. Mc Daniel ML. Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proc Soc Exper Biol Med* 1996;211(1):24-32.
 19. Buse R, Fisthale B, Fleming I. Mechanisms of shear stress-dependent NO release. Abstract for the Scand Physiol Soc Meet Berg 1994;s3:21-3.
 20. Navarro C. Óxido nítrico, función renal y presión arterial. *Am J Hiper* 1994;1(3):141-4.
 21. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995;118:s81-s90.
 22. Vallance P. Direct measurement of nitric oxide in humans. *Lancet* 1995;346:153.
 23. Radomski NW, Sales E. Nitric oxide. Biological mediator, modulator and factor of injury: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1995;118:69-80.
 24. Tia YS, Waingx A, Ju G. Nitric oxide synthase expression in vagal complex following vagotomy in the rat. *Neuro Report* 1994;5:793-6.
 25. Morita Y, Hardebo JF, Bouskela E. The role of nitric oxide in the cerebrovascular flow response to stimulation of postganglionic parasympathetic nerves in the rat. *J Autom Nerv Sys* 1994;49:s77.
 26. Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neurosci* 1992;755-84.
 27. Takemura M, Wakisaka S, Yohida A: NADPH-diaphorase in the spinal trigeminal nucleus oralis and rostral solitary tract nucleus of rats. *Neuroscience* 1994;61:587-95.
 28. Sandor MT, Brassal A, Fuskas A, Lenval B. Role of nitric oxide in modulating neurotransmitter release from rat striatum. *Brain Res Bull* 1995;36:483-6.
 29. Lewis S. Microinjection of S-nitro-cysteine into the nucleus tractus solitari decrease arterial pressure and heart rate via activation of soluble guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1991;202:135-6.
 30. Machado BH, Bonagamba LGH. Microinjection of S-nitrocysteine into the nucleus tractus solitari of conscious rats decrease arterial pressure but L-glutamate does not. *Eur J Pharmacol* 1992;221:179-82.
 31. Ma S, Abboud FM. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthase on neuronal activity in nucleus tractus solitari. *Am J Physiol* 1995;268:487-91.
 32. Andrew JL, Beyin J. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitari 1996;48:21-54.
 33. Mentha JL. Identification of constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in platelets. *J Lab Clin Med* 1995:125-370.
 34. Zou CH, Hellermann GR, Solomanson LP. Nitric oxide release from resting platelets. *Tromb Res* 1995:77-87.
 35. Maliski MW. Direct electrochemical measurement of nitric oxide release from human platelets. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1993;194-960.
 36. Bode-Buger SM, Boger RH. Creutzfeldt-L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelets aggregation in subjects. *Clin Sci* 1994;87:303.
 37. Belder A, Radomski M, Hancock V. Megacariocytes from patients with coronary atherosclerosis express the inducible nitric oxide synthase. *Atheroscler Thromb Vase Biol* 1995;15:687.
 38. Houston DS, Buchhaam MR. Insufficiency of endothelium derived relaxing factor on platelets function and hemostasis in vivo. *Tromb Res* 1994;74:25.

39. Polamowska G. Role of cyclic nucleotides in rapid platelets adhesion to collagen. *Bloos* 1994;83:2508.
40. Adams MR, Foryth C, Rombinson J. Oral L-arginine in humans: effects on platelets aggregation hemodynamics and endothelium-dependent dilation. *Circulation* 1994;1:138.
41. Kubes P, Suzuki M. Nitric oxide. An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:4671.
42. Gaboury JP, Kubes P. Endogenous antiadhesive molecules. *Leukocyte adhesion* 1995:241-77.
43. Kato K, Zorunski CF. Nitric oxide inhibitors facilitate the induction of hippocampal long-term potentiation by modulating NMDA receptors. *J Neurophysiology* 1993;70:1269-73.
44. Boullierme IB, Klaus GP, Maylene M, Mechel G. Indirect evidence for nitric oxide involvement in multiple sclerosis by characterization antibodies directed against conjugated S-nitrocysteine. *J Neuroimmunol* 1995;60:117-24.
45. Kol H. Nitric oxide. A pathogenic factor in autoimmunity immunol. *Today* 1992;13:157-9.
46. Van der Verg W, Van Lent P. The role of macrophages in chronic arthritis. *Immunobiology* 1996;195(4-5):614-23.
47. Llew. Sleep as a model behavior for the study of central nervous system-immune interactions (Part 2). *Advances in neuroimmunology* 1995;5(2):134-6.
48. Mc Cnn, Rettori. The role de nitric oxide in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211(1):7-14.
49. Long D, Smith JA, Lewis MJ. Induction of calcium independent NO synthase by hypercholesterolaemia in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1993;108:290.
50. Tsao PS, Thelimeier G, Singer AH, Leung LLK, Coke JP. L-arginine attenuates platelets reactivity in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Trom* 1994;14:1529.
51. Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide in neural degeneration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211(1):33-7.

Dra. Dora Ferrer Viant. Calle 3ra # 613 esq L, Reparto Sueño, Santiago de Cuba.