

Líneas de investigación en el uso terapéutico del óxido nítrico

Eduardo Salas^a y Lina Badimón^b

^aInvestigación y Desarrollo. Lácer, S.A. Barcelona. España.

^bCentro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

El óxido nítrico desempeña múltiples acciones fisiológicas en el sistema cardiovascular. Las alternaciones en la ruta del óxido nítrico ejercen un papel importante en el origen y el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Desde el punto de vista terapéutico, la modulación de la ruta del óxido nítrico representa una diana muy interesante.

En el artículo se revisan las múltiples aproximaciones farmacológicas para actuar sobre la ruta del óxido nítrico. De dichas aproximaciones, se otorga una atención especial a los donadores de óxido nítrico. Entre los donadores de óxido nítrico destacan LA-419 (en desarrollo para la angina crónica estable) y LA-816 (en desarrollo como antitrombótico).

Palabras clave: Óxido nítrico. Donador de óxido nítrico. Terapia.

Current Research on the Therapeutic Use of Nitric Oxide

Nitric oxide performs numerous physiological functions in the cardiovascular system. Nitric oxide pathway dysfunction plays an important role in the origin and development of cardiovascular disease. Therapeutically, modulation of the nitric oxide pathway is a very promising goal. This article contains a review of a number of pharmacological approaches designed to influence the nitric oxide pathway. Special emphasis has been placed on nitric oxide donors. Two particular nitric oxide donors are highlighted: LA 419 (which is under investigation for chronic angina) and LA 816 (which is under investigation as an antithrombotic).

Key words: Nitric oxide. Nitric oxide donor. Therapy.

INTRODUCCIÓN

La relajación dependiente del endotelio producida por el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) de los anillos arteriales se describió al comienzo de la década de los ochenta¹. Sin embargo, el óxido nítrico (NO) no emergió como mediador biológico hasta algunos años después. Fue en 1987-1988 cuando se demostró que la liberación de NO por parte de la sintasa de NO (NOS) era la causante de la actividad biológica del EDRF^{2,3}. Desde entonces, la producción científica sobre NO ha sido muy intensa y hoy día supera las 70.000 publicaciones.

Si bien el NO es un mediador biológico muy ubicuo, el sistema donde más se ha investigado y donde quizá tenga más relevancia es el sistema cardiovascular. Así lo reconoció la Academia Sueca al conceder el

premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 1998 a los investigadores R.F. Furchgott, L.J. Ignarro y F. Murad por sus descubrimientos en relación con el NO como molécula de señalización en el sistema cardiovascular.

El NO desempeña múltiples acciones fisiológicas en el sistema cardiovascular; por ello, las alteraciones en la ruta del NO conllevan el desarrollo de diferentes condiciones patológicas. Estos trastornos incluyen la hipertensión, la aterotrombosis, las enfermedades de las arterias coronarias, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, el ictus, la impotencia, el shock y las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus (remitimos al lector a los artículos «Papel del óxido nítrico en la fisiología y la enfermedad cardiovascular» y «Disfunción endotelial» en esta misma monografía). Desde el punto de vista terapéutico, la modulación de la ruta del NO es, por tanto, muy interesante.

La rápida identificación de la ruta L-arginina: NO (fig. 1) ha facilitado la adquisición de conocimientos sobre el NO, a la vez que nos permite definir las dianas para actuar desde el punto de vista farmacológico.

Correspondencia: Dr. E. Salas.
Investigación y Desarrollo. Lácer, S.A.
Sardenya, 350. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: eduardo.salas@lacer.es

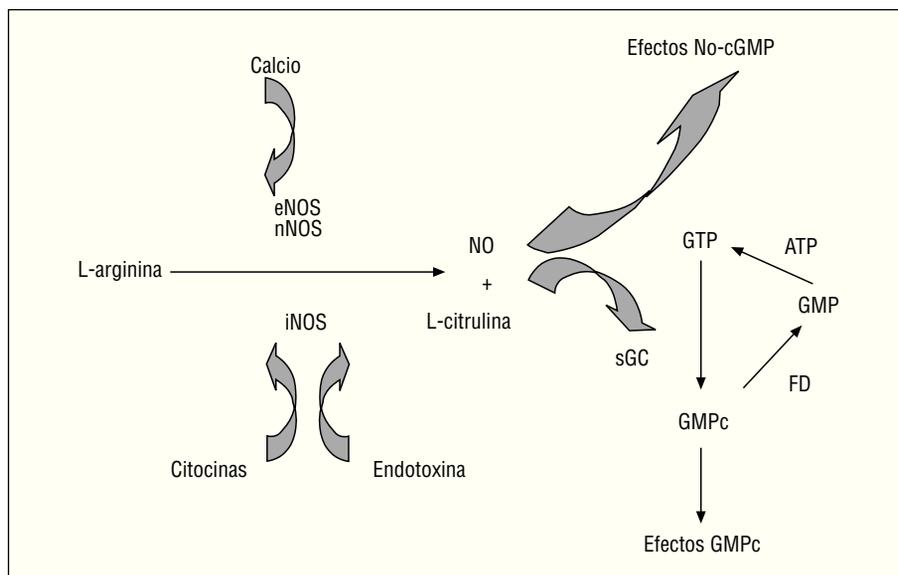


Fig. 1. Esquema de la ruta L-arginina: NO.
 ATP: adenosín trifosfato; eNOS: isoforma endotelial de la sintasa de NO; GMPc: guanosín 3',5'-fosfato (cíclico); FD: fosfodiesterasa; GMP: guanosín 3',5'-fosfato; GTP: guanosín trifosfato; iNOS: isoforma inducible de la sintasa de NO; nNOS: isoforma neuronal de la sintasa de NO; sGC: guanilato ciclasa soluble;

Podemos diferenciar dos grandes dianas para actuar de manera positiva o negativa desde el punto de vista farmacológico; en primer lugar, la actuación sobre la NOS y sus isoformas endotelial, inducible y neuronal (eNOS, iNOS y nNOS, respectivamente), y en segundo lugar, sobre el principal receptor del NO: la guanilato ciclasa soluble. El listado siguiente muestra las múltiples aproximaciones farmacológicas sobre estas dianas:

1. Sintasa de NO. Hay varias aproximaciones:
 - Estimular la transcripción de la eNOS.
 - Estimular la producción de NO por la eNOS mediante la liberación de la caveolina.
 - Estimular la producción de NO por la eNOS mediante la administración de L-arginina.
 - Estimular la producción de NO por la eNOS mediante la administración de los cofactores.
 - Terapia génica, por ejemplo, administrando la eNOS.
 - Inhibir la producción de NO por la iNOS.
 - Inhibir la producción de NO por la nNOS.
2. Guanilato ciclasa soluble. Hay varias aproximaciones:
 - NO gas.
 - Donadores de NO, si bien, además de estimular la guanilato ciclasa y aumentar así los valores de GMPc, pueden ejercer efectos no dependientes de GMPc en función de la molécula.
 - Estimuladores de la guanilato ciclasa
 - Análogos del GMPc.
 - Inhibidores de la fosfodiesterasa V.
 - Secuestradores de NO.

El desarrollo de productos dirigidos a esas dianas ha generado la solicitud y/o la concesión de 4.591 paten-

tes (en Estados Unidos, Patent Cooperation Treaty-World Intellectual Property Organization (PCT-WIPO), Japón y Europa entre 1987 y julio de 2005).

De todas las posibilidades mencionadas, se revisan a continuación las líneas de investigación en el uso terapéutico de donadores de NO en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN EL USO TERAPÉUTICO DE DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Todos los donadores de NO (DNO) comparten la propiedad común de producir actividad biológica relacionada con el NO cuando se aplican en sistemas biológicos y, por tanto, mimetizan las respuestas al NO endógeno. No obstante, los procesos que llevan a la formación/liberación del NO difieren de manera significativa entre las clases de compuestos, al igual que lo hacen sus propiedades y reactividades químicas. Mientras que algunos compuestos requieren catálisis enzimática, otros producen NO de manera no enzimática. Algunos DNO requieren la interacción con tioles para liberar NO, mientras que otros son generadores espontáneos de NO. En algunos compuestos, la liberación de NO está precedida por una reducción o por una oxidación. El proceso se complica aún más por la susceptibilidad específica de los compuestos a los cambios en el pH, el oxígeno, la luz y la temperatura, y por la formación de diferentes subproductos que se produce durante la descomposición o el metabolismo. Además, la cinética de la liberación de NO a partir de un compuesto determinado es, a menudo, más importante que la cantidad absoluta de NO

TABLA 1. Donadores de óxido nítrico con indicación cardiovascular que se encuentran en desarrollo

Situación	Nombre	Nombre comercial	Indicación
En el mercado desde 2000	NO gas	INOMax	Hipertensión pulmonar
Lanzamiento junio 2005 (Estados Unidos)	Hidralacina + dinitrato de isosorbida	BiDil	Insuficiencia cardíaca
Fase II	NCX-4016 (nitroaspirina)		Arteriopatía periférica
Fase I	LA-419		Angina crónica estable
Preclínica	LA-816		Síndrome coronario agudo

liberado. Es más, la distribución tisular de los DNO y el lugar en el que se genera el NO son también muy importantes.

Todas estas consideraciones explican los muy diferentes perfiles farmacológicos obtenidos con los distintos DNO descritos en la bibliografía y hacen que sea imprescindible caracterizar completamente el perfil farmacológico de los nuevos DNO en investigación y desarrollo.

El desarrollo de DNO ha generado la solicitud y/o la concesión de 351 patentes (en Estados Unidos, PCT-WIPO, Japón y Europa entre 1987 y julio de 2005).

De los aproximadamente 300 nuevos DNO patentados, en la tabla 1 se señalan los DNO con indicación cardiovascular de reciente introducción en el mercado y los que se encuentran en desarrollo activo.

INOMax

INOMax es un gas para inhalación que contiene 400 ppm de NO. INOMax, junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados, está indicado para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea⁴.

INOMax parece incrementar la presión parcial del oxígeno arterial (PaO_2) al dilatar los vasos pulmonares en las áreas mejor ventiladas del pulmón, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar lejos de las regiones pulmonares con índices bajos de ventilación/perfusión (V/Q) y hacia regiones con índices normales⁴.

La hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN) se presenta como un defecto primario de desarrollo o como una condición secundaria a otras enfermedades, como el síndrome de aspiración meconial, la neumonía, la sepsis, la enfermedad de la membrana hialina, la hernia diafrágica congénita y la hipoplasia pulmonar. En estos estados, la resistencia vascular pulmonar es alta, lo que provoca hipoxemia secundaria a la derivación sanguínea derecha-izquierda a través del conducto arterioso abierto y del foramen oval. En neonatos con PPHN, INOMax mejora la oxigenación (como indican los aumentos importantes de PaO_2)⁴.

Numerosos estudios clínicos con INOMax (y otros preparados similares aún no comercializados) parecen indicar que el NO inhalado podría ser de utilidad en diversas condiciones, como la hipertensión pulmonar persistente y la hipoxemia en neonatos; el síndrome de distrés respiratorio agudo; la hipertensión pulmonar aguda (principalmente tras la cirugía cardíaca), y la anemia de células falciformes. En esta línea, el listado de ensayos clínicos de la Food and Drug Administration (FDA) muestra 9 estudios clínicos con NO inhalado.

Aunque el NO inhalado produce una vasodilatación pulmonar selectiva, los estudios realizados han mostrado que no disminuye la mortalidad en el síndrome de distrés respiratorio agudo y que produce sólo una mejoría temporal en la ventilación⁵. Estos hallazgos pueden reflejar que la simple vasodilatación pulmonar no influye en la enfermedad subyacente ni la mejora. También puede ser que los potenciales efectos beneficiosos del NO inhalado (disminución de la presión arterial pulmonar y del edema pulmonar, mejora de la oxigenación, efectos sobre la adhesividad de las plaquetas y los leucocitos a los capilares pulmonares) son superados por sus efectos tóxicos (formación de radicales libres y producción de dióxido de nitrógeno). Para disminuir los efectos adversos, ya hay estudios que combinan la administración inhalada de NO y de análogos de la prostaciclina⁶.

BiDil

En junio del 2005, la FDA autorizó la comercialización de BiDil⁷. BiDil es el nombre de una especialidad farmacéutica que combina dos dosis fijas de dos fármacos genéricos: dinitrato de isosorbida (20 mg) y clorhidrato de hidralazina (37,5 mg).

El dinitrato de isosorbida es un donador de NO con acción vasodilatadora, tanto arterial como venosa (remitimos al lector al artículo «Papel de los nitratos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular» de esta misma monografía). La hidralazina es un antioxidante con acción vasodilatado arterial.

BiDil está especialmente indicado en el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca en la población de raza negra añadido a la terapia estándar⁷. BiDil no se ha mostrado eficaz en la población general ni en otros grupos raciales. La dosis recomendada es de 1 comprimido de BiDil 3 veces al día⁷.

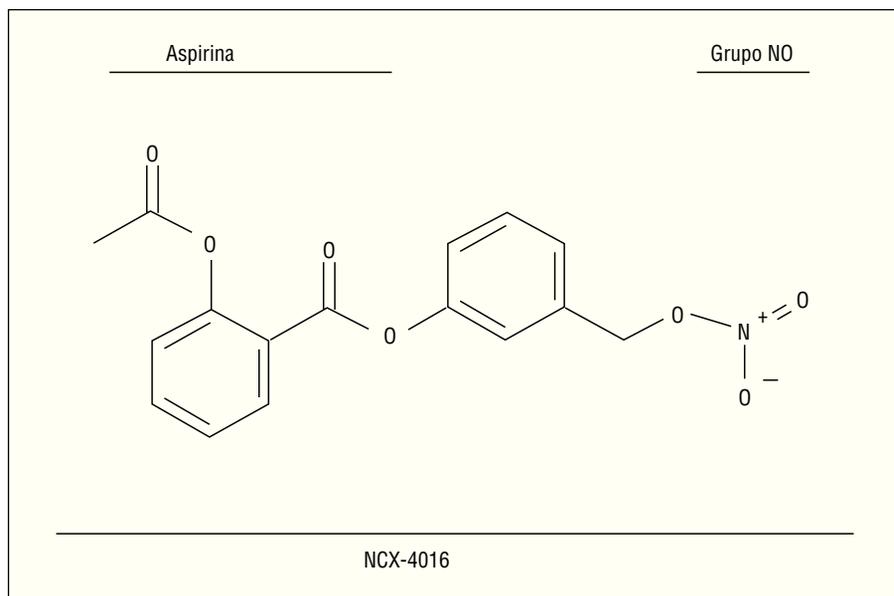


Fig. 2. Estructura química de NCX-4016.

Quizá una de las características de BiDil que más ha llamado la atención es que es el primer fármaco que se comercializa para un solo grupo racial: la población afroamericana. Se ha puesto de manifiesto que los pacientes afroamericanos tienen el doble de probabilidad que los pacientes caucásicos de morir por insuficiencia cardíaca⁸. Para algunos investigadores, esto significa que la raza es un factor subrogado de algunas características aún desconocidas. Para otros, no se puede descartar que la diferente evolución de la enfermedad no se deba a factores socioeconómicos.

La aprobación de BiDil se ha basado en los estudios clínicos V-HeFT I, V-HeFT II⁹ y A-VeFT¹⁰. En el A-VeFT se incluyó a 1.050 pacientes de raza negra con insuficiencia cardíaca estable⁸. El estudio se canceló antes de lo previsto debido a que la mortalidad era significativamente mayor en el grupo placebo que en el tratado con BiDil. En el grupo de pacientes tratados con BiDil se produjo una reducción del 43% de la mortalidad. Además, BiDil redujo en un 8% las hospitalizaciones al mismo tiempo que mejoraba los resultados del Minnesota Living with Heart Failure questionnaire.

Hay estudios que sugieren que las personas de raza negra tienen una menor actividad del sistema renina-angiotensina y una menor biodisponibilidad de NO que las personas de raza blanca¹⁰. No obstante, se desconocen aún los motivos por los que la combinación de dinitrato de isosorbida e hidralazina es beneficiosa para los sujetos de raza negra y no para los de raza blanca.

NCX-4016 (nitroaspirina)

En la figura 2 se muestra la estructura de NCX-4016; se puede apreciar que este compuesto está for-

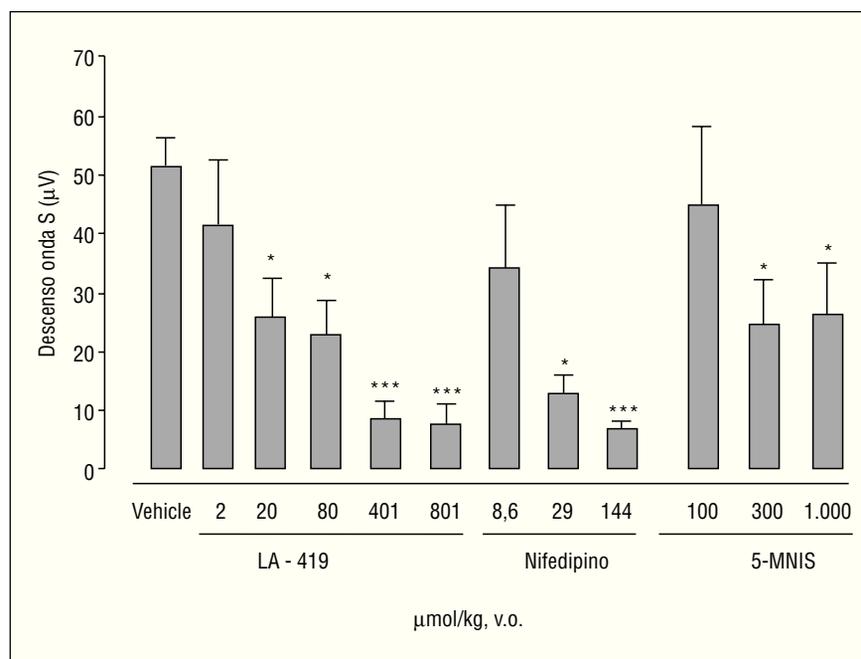
mado por la unión de una aspirina con un grupo donador de NO mediante una estructura espaciadora o *linker*.

Inicialmente, NCX-4016 parece surgir como una estrategia para evitar los efectos gastrointestinales no deseados de la aspirina. Sin embargo, el hecho de que las propiedades farmacológicas de NCX-4016 parecen deberse a los efectos combinados de la aspirina *per se* y a los de la generación de NO en los tejidos¹¹ ha abierto nuevas posibilidades de desarrollo. Bien es cierto que en el caso del efecto antitrombótico hay cierta controversia acerca de su superioridad respecto a la aspirina¹².

La actividad biológica de NCX-4016 ha sido evaluada en diferentes modelos experimentales, donde se han puesto de manifiesto sus actividades antiinflamatorias, antitrombóticas y analgésicas¹¹. NCX-4016 tiene efectos beneficiosos, que a menudo exceden los de la aspirina, en modelos experimentales de infarto de miocardio, ictus, lesión cardíaca por isquemia y reperfusión, y restenosis coronaria¹¹. Aunque se han comunicado varios desarrollos en curso con esta molécula (ictus, cáncer de colon, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y arteriopatía periférica), el de la indicación de arteriopatía periférica (AP) parece que es el preferido.

En 2003 se comunicó la realización de un estudio IIa en pacientes con AP. Los 44 pacientes presentaban síntomas de arteriopatía periférica, limitación en su capacidad de andar por dolor en la pierna (claudicación intermitente) y estadio II de Leriche-Fontaine. Los pacientes recibieron durante 1 mes NCX-4016 (800 mg, 2 veces al día) o aspirina (100 mg al día). Al final del estudio, NCX-4016 fue significativamente mejor en el parámetro de valoración primario del estudio: reversión de la disfunción endotelial induci-

Fig. 3. Se representan los descensos en la onda S del electrocardiograma (μV) tras la administración de arginina vasopresina en los grupos de animales sometidos a diferentes tratamientos. Los valores se representan como media \pm error estándar de la media ($n = 10$). 5-MNIS: 5-mononitrato de isosorbida. * $p < 0,05$. ***($p < 0,005$).



da por el ejercicio físico y vasodilatación mediada por el flujo.

En enero de 2005, se comunicó que había concluido la admisión de pacientes para el estudio IIb. Son 450 pacientes con síntomas de arteriopatía periférica, limitación en su capacidad de andar por dolor en la pierna (claudicación intermitente) y estadio II de Leriche-Fontaine. El parámetro de valoración primario es el cambio en la distancia máxima caminada en la cinta continua a los 6 meses. Los resultados se comunicaron a finales de 2005.

También se ha informado sobre buenos resultados en otro estudio IIa donde NCX-4016 es más eficaz que la aspirina y el placebo para prevenir la activación de las plaquetas inducida por la hiperglucemia aguda en pacientes diabéticos. Un total de 41 pacientes con diabetes tipo 2 fue tratado durante 14 días con NCX-4016 (800 mg, 2 veces al día), aspirina (100 mg al día), la combinación de los dos, o placebo. NCX-4016 fue mayor que la aspirina ($p = 0,04$) y el placebo ($p = 0,04$) en el tiempo de oclusión de O'Brien.

LA-419

LA-419 es un nuevo DNO¹³ en desarrollo para la indicación de angina crónica estable.

Se han utilizado varios modelos animales para valorar la actividad antisquémica de LA-419. A modo de ejemplo, se muestran los resultados obtenidos con el modelo de inducción de angina *in vivo* descrito por Hirata et al¹⁴.

En este estudio se utilizaron 10 animales por cada uno de los grupos. Los fármacos se administraron por vía oral tras un período de ayuno de 6 h. Una hora des-

pues de la administración, los animales fueron anestesiados y se registró el electrocardiograma (ECG) para detectar las modificaciones de la onda S. Se indujo la angina mediante la administración de 0,3 U/kg de vasopresina y se registró el ECG durante 10 min. En la figura 3 se muestran los resultados obtenidos. LA-419 es más eficaz que el 5 mononitrato de isosorbida (5-MNIS) y muestra la misma eficacia que el antagonista del calcio utilizado. Hay que destacar que la eficacia del nifedipino se asociaba con un descenso de la presión arterial, mientras que LA-419 no modificaba la presión arterial en las dosis ensayadas y sí ejercía un efecto antianginoso.

Además de los estudios internos, dos grupos han evaluado la actividad antitrombótica de LA-419. El grupo de Escolar et al¹⁵ estudió la actividad antitrombótica de LA-419 *in vitro*. Evaluaron por procedimientos morfométricos la adhesión y la cohesión de las plaquetas cuando la sangre humana era expuesta a diferentes superficies trombogénicas. El compuesto LA-419 fue capaz de reducir de manera muy significativa la interacción de las plaquetas con la superficie cubierta con colágeno. Cuando se utilizó como superficie trombogénica un segmento de aorta de conejo al que se había retirado el endotelio, LA-419 redujo de manera significativa el área, el volumen, la extensión y el peso del trombo en comparación con el grupo con vehículo.

El grupo de Badimón et al¹⁶ estudió la actividad antitrombótica de LA-419 *in vivo* en el cerdo. Los animales fueron distribuidos en los siguientes grupos: tratados con LA-419, tratados con 5-MNIS y un grupo control. La actividad antitrombótica fue evaluada utilizando la cámara de Badimón y agregometría *in vitro*.

TABLA 2. Productos en desarrollo con indicación cardiovascular y cuyo mecanismo de acción se basa en el uso terapéutico del óxido nítrico

Fase Desarrollo	Compuesto	Mecanismo	Indicación
III	DA-8159	Inhibición fosfodiesterasa V	Disfunción eréctil
II	NM-702	Inhibición fosfodiesterasa V	Antiplaquetario
II	TA-1790	Inhibición fosfodiesterasa V	Disfunción eréctil
II	UK-369003	Inhibición fosfodiesterasa V	Hipertensión pulmonar
Ila	HMR-1766	Activador enzima guanilata ciclasa soluble	Angina crónica
I	SLx-2101	Inhibición fosfodiesterasa V	Enfermedad cardiovascular
I	AVE-9488	Estimulador transcripción eNOS	Angina de pecho
I	HMR-1069	Activador enzima guanilata ciclasa soluble	Angina crónica
Preclínica	UK-371800	Inhibición fosfodiesterasa V	Disfunción eréctil
Preclínica	AVE-3085	Estimulador transcripción eNOS	Enfermedad coronaria



Fig. 4. Fotografía representativa de la aorta de un conejo teñida con red oil del grupo de conejos con una dieta normal.

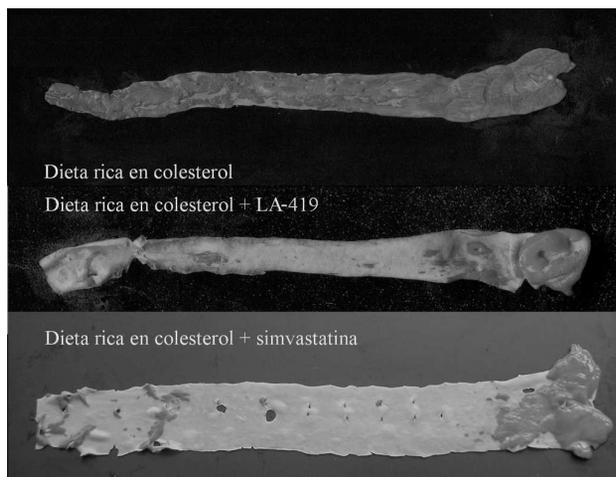


Fig. 5. Fotografía representativa de la aorta de un conejo teñida con red oil del grupo de conejos con una dieta rica en colesterol (A), con una dieta rica en colesterol más LA-419 (B) y con una dieta rica en colesterol más simvastatina (C).

Las conclusiones de este estudio fueron que LA-419 administrado por vía oral disminuyó la agregación y el depósito de plaquetas expuestas a segmentos vasculares dañados y en condiciones de flujo típicas de arterias coronarias con estenosis ligera y severa. El efecto antitrombótico de LA-419 era ejercido sin modificar los parámetros hemodinámicos, hematológicos ni las enzimas hepáticas. El 5-MNIS sólo ejercía una actividad antitrombótica en dosis que disminuían la presión arterial e inducían un incremento de las enzimas hepá-

licas. El estudio de Badimón et al motivó un editorial¹⁷ en el que se valoró el potencial terapéutico de LA-419.

El grupo de Badimón realizó un segundo estudio *in vivo*. En esta ocasión trabajó con cuatro grupos de cerdos (controles, tratados con LA-419, tratados con clopidogrel y un cuarto grupo tratado con LA-419 más clopidogrel). Los tratamientos se administraron por vía oral, LA-419 en dosis de 0,9 mg/kg 2 veces al día durante 10 días y clopidogrel en la dosis de 10 mg/kg al día durante 3 días. El efecto antitrombótico se estudió utilizando las cámaras de Badimón. Las conclusiones fueron que la administración de LA-419 o clopidogrel mostraba una significativa actividad antitrombótica, pero la administración de LA-419 junto con clopidogrel fue más efectiva que cualquiera de los dos agentes administrados de manera individual para inhibir la trombosis, y sin efectos hemodinámicos no deseados.

Se han utilizado varios modelos para estudiar si la administración crónica de LA-419 suponía alguna pérdida/disminución de actividad que hiciese pensar en un problema de tolerancia. Los estudios realizados confirman los iniciales¹³ y se puede concluir que LA-419 parece estar libre del fenómeno de tolerancia.

Tras conocer la implicación del NO en la fisiopatología de la arteriosclerosis es lógico pensar en el potencial terapéutico de los DNO en este campo (recomendamos la reciente revisión de Herman y Moncada sobre este tema¹⁸). Los resultados preliminares parecen atribuir un efecto antiaterosclerótico a LA-419. Para valorar la actividad antiarterosclerótica utilizamos el modelo de arteriosclerosis en el conejo mediante la administración de una dieta rica en colesterol. Los conejos han recibido la dieta rica en colesterol durante 3 meses y, en el último mes, dos grupos de animales recibieron, además, tratamiento farmacológico (LA-419 en dosis de 1,9 mg/kg/día administrado en el agua de bebida, simvastatina 1 mg/kg/día administrado de forma oral), mientras que se utilizó un tercer grupo como control y un cuarto grupo recibió una dieta convencional (no rica en colesterol). En este estudio preli-

minar valoramos el perfil lipídico y el depósito de lípidos en la pared arterial utilizando la tinción con red oil (mayor depósito de lípidos, mayor intensidad de rojo en la preparación). En la figura 4 se muestra una aorta representativa de las presentes en los conejos con dieta normal tras la tinción de red oil. En la figura 5 se muestra una aorta representativa de las presentes en los conejos controles con dieta rica en colesterol, la aorta representativa de las presentes en los conejos con dieta rica en colesterol más LA-419, y la aorta representativa de las presentes en los conejos con una dieta rica en colesterol más simvastatina. Como se puede apreciar, la dieta rica en colesterol produce una gran acumulación de lípidos en la pared arterial que se reduce de manera muy significativa, tanto con la administración de LA-419 como con simvastatina. Cabe resaltar que LA-419 produjo esta reducción en la acumulación de lípidos en la pared arterial sin disminuir las concentraciones de colesterol en el plasma; es decir, LA-419 ejerce efecto antiarterosclerótico que no es debido a un efecto hipolipemiente.

LA-419 ha comenzado su fase clínica I y, de confirmarse en humanos los hallazgos observados en los modelos animales, será una buena herramienta terapéutica para el tratamiento de pacientes con enfermedad isquémica cardiovascular ya que, además de mejorar la sintomatología, puede retrasar la progresión de la enfermedad.

LA-816

Tanto la aspirina como el clopidogrel o su combinación han sido eficaces en la prevención de los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica^{19,20}. Sin embargo, no es menos cierto que se detecta aún una alta incidencia de eventos vasculares, quizá como consecuencia, en parte, de la variable respuesta y en algunos casos resistencia observados en el efecto de la aspirina y el clopidogrel^{19,20}. El hecho de que tanto la aspirina como el clopidogrel actúen individualmente sobre sólo una de las rutas de activación de las plaquetas parece muy importante, tanto en la variabilidad de la respuesta como en la resistencia a la actividad antitrombótica de estos agentes^{19,20}. El abciximab evita esos inconvenientes al actuar en la vía final común de la activación plaquetaria, pero al ser el punto final común conlleva el peligro de sangrado y trombocitopenia²¹.

El NO modula la función plaquetaria por actuar en múltiples puntos de las rutas de activación de las plaquetas^{22,23}.

El compuesto LA-816 es un nuevo DNO diseñado para ser un modulador de todas las funciones plaquetarias²⁴. LA-816 se administra por vía intravenosa. Por modulador entendemos un fármaco que inhibe en el grado deseado en cada momento la función plaquetaria y que es capaz de pasar de un grado de inhibición

determinado a uno menor o mayor simplemente con la modificación de la dosis administrada.

Además de los estudios internos, el grupo de Badimón estudió el efecto antitrombótico de LA-816, aspirina, clopidogrel y de una terapia combinada en el cerdo²⁵. Administraron a los cerdos una dosis de aspirina (10 mg/kg/día), clopidogrel (10 mg/kg/día), o una combinación de aspirina y clopidogrel durante 3 días. Al tercer día administraron a algunos de esos cerdos LA-816 (6,6 nmol/kg/min durante 2 h). Un grupo de cerdos que no había recibido aspirina ni clopidogrel recibió sólo la administración de LA-816 (6,6 nmol/kg/min durante 2 h). Las conclusiones de este trabajo fueron que la administración aguda de LA-816, sin modificar los parámetros hemodinámicos, consigue el mismo efecto antitrombótico que la administración crónica de aspirina más clopidogrel. Además, LA-816 proporciona un efecto antitrombótico adicional cuando se administra en combinación con aspirina y clopidogrel.

OTROS DESARROLLOS ACTIVOS

Aparte de lo descrito en relación con los DNO, en la tabla 2 se describen otras líneas de investigación sobre el uso terapéutico de NO en el área cardiovascular.

Nota de los autores

LA-419 y LA-816 son moléculas propiedad de LACER en fase de investigación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
2. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-6.
3. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333:664-6.
4. EMEA. Product Information INOmax EMEA-H-337-I-0007-PI. Disponible en: www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/inomax/inomaxM.htm
5. Lawson ST. Inhaled alternatives to nitric oxide. *Crit Care Med*. 2005;33:S188-95.
6. Chung A, Wildhirt SM, Wang S, Koshal A, Radomski MW. Combined administration of nitric oxide gas and iloprost during cardiopulmonary bypass reduces platelet dysfunction: a pilot clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:782-90.
7. FDA Approves BiDil Heart Failure Drug for Black Patients. *FDA News P05-32*, June 23, 2005.
8. Branca MA. BiDil raises questions about race as a marker. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:615-6.
9. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail*. 1999;5:178-87.

10. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.
11. Di Napoli M, Papa F. NCX-4016 NicOx. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4:1126-39.
12. Wallace JL, Muscara MN, McKnight W, Dickey M, Del Soldato P, Cirino G. In vivo antithrombotic effect of a nitric oxide-releasing aspirin derivative, NCX-4016. *Thromb Research*. 1999;93: 43-50.
13. International patent number WO 00/20420. Intellectual property world organization. Derivatives of isosorbide mononitrate as vasodilator agents with reduced tolerance. Disponible en: www.wipo.int/ipdl/es/search/pct/search-struct.jsp
14. Hirata Y, Miyai H, Mabuchi Y, Aisake K. Effect of JTV-506, a novel vasodilator, on experimental angina model in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:322-6.
15. Hernández MR, Tonda R, Arderiu G, Pino M, Serradell M, Escolar G. Antithrombotic effect of a new nitric oxide donor (LA419) on experimental thrombogenesis. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:337-42.
16. Vilahur G, Segeles E, Casani L, Badimon L. A novel anti-ischemic nitric oxide donor inhibits thrombosis without modifying hemodynamic parameters. *Thromb Haemost*. 2004;91:1035-43.
17. Maree AO, Cox D. Thrombosis and nitric oxide donor drugs. *Thromb Haemost*. 2004;91:848-50.
18. Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2005;26:1945-55.
19. Mason PJ, Freeman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5:156-63.
20. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45: 1157-64.
21. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, Scchi TJ. Therapeutics of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism. *Am J Ther*. 2004;11:302-7.
22. Radomski MW, Zakar T, Salas E. Nitric oxide in platelets. *Methods Enzymol*. 1996;269:88-107.
23. Radomski MW, Moncada S. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. *Adv Exp Med Biol*. 1993; 344:251-64.
24. International patent number WO 00/44714. Intellectual property world organization. S-nitrosothiols as agents for the treatment of circulatory dysfunctions. Disponible en: www.wipo.int/ipdl/es/search/pct/search-struct.jsp
25. Vilahur G, Segales E, Salas E, Badimon L. Effects of a novel platelet nitric oxide donor (LA816), aspirin, clopidogrel, and combined therapy in inhibiting flow- and lesion-dependent thrombosis in the porcine ex vivo model. *Circulation*. 2004;110: 1686-93.