

Reflexiones sobre las relaciones ciencia, tecnología, sociedad en el curso del proceso de investigación del óxido nítrico

Reflections on the relationships between science, technology, and society throughout the research process of nitric oxide

José L. Cadena Freixas,^(I) Liuba Y. Peña Galbán,^(II) Sergio Adrian Montero Cruz^(III), Mónica Lemus Vidal^(IV), Elena Roces de Alvarez Buylla^(V)

- I. Dr. en Ciencias Médicas. Especialista de 2do Grado en Ciencias Fisiológicas. Profesor Asistente. MSc en Ciencias Fisiológicas. Universidad de las Ciencias Médicas “Carlos J. Finlay”.Camagüey. jlcadena@iscmc.cmw.sld.cu
- II. Especialista de 2do Grado en Psiquiatría. Investigadora Auxiliar. Profesora Asistente. MSc en Humanidades Médicas.
- III. Dr. C. Fisiológicas. Profesor Investigador Titular C. Universidad de Colima México.
- IV. Dra. C. Médicas. Universidad de Colima México.
- V. Dra. C. Fisiológicas. Profesora Investigadora. Asociada C. Universidad de Colima México.

RESUMEN

Se abordan la interrelación dialéctica entre la ciencia, la tecnología y la sociedad, y los estudios sobre el óxido nítrico en la fase preclínica. Los estudios de la ciencia, la tecnología y la sociedad permiten comprender la responsabilidad ética y social del científico, quien la asume desde el comienzo del proceso con la elaboración de la idea primaria que luego da lugar al proyecto, hasta su culminación con la difusión e implementación de los resultados. Se analizan algunas de las condicionantes sociales de la investigación en el contexto de América Latina. Se señala la necesidad del uso del óxido nítrico como neuromodulador en la respuesta hiperglucemiante en la fase de investigación aplicada.

Palabras Clave: óxido nítrico; investigación básica; uso terapéutico; ciencia, tecnología y sociedad

ABSTRACT

We approach the dialectical interrelation between science, technology, and society and the pre-clinical trials of nitric oxide. The studies on science, technology, and society help understanding the scientist's ethical and social responsibility assumed since the beginning when the primary idea is elaborated to later become a project, until its termination with the diffusion and implementation of results. Within the Latin American context, we analyzed some of the social determining factors of this research. We support the necessary use of nitric oxide as a neuromodulator on the hyperglycemic response in the applied research phase.

Keywords: nitric oxide; basic research; therapeutic use; science, technology, and society

INTRODUCCIÓN

“La preocupación por el hombre y su futuro debe constituir siempre la base principal a todos los esfuerzos técnicos, la preocupación por los grandes problemas de la organización del trabajo y la distribución de los bienes que están aún por resolver, a fin de que las creaciones de nuestra mente sean una bendición y no una maldición para la humanidad. No olvidéis nunca esto en medio de vuestros diagramas y ecuaciones”.

Einstein

INTRODUCCIÓN

En el curso del proceso de investigación del óxido nítrico es posible descubrir con claridad las relaciones entre la ciencia, la tecnología, y la sociedad expresadas en las condiciones que propician la investigación y cuales serían sus posibles resultados. Se trata de un tema que interesa a los autores de la investigación por cuanto denota su capacidad para reflexionar sobre el curso de su propia indagación y la contextualización de la misma.

“La cultura científica incluye la actividad reflexiva sobre la misma como forma de autoconciencia y esta constituida por dos componentes esenciales, las capacidades y habilidades de investigación misma, y capacidades y habilidades de investigar de manera reflexiva sobre las trayectorias de la propia

investigación, de los procesos de toma de decisiones, sobre el compromiso ético y político con la sociedad.”¹

El mundo está experimentando un cambio cada vez más rápido, y la gestión de la actividad científico- tecnológica se encuentra cada vez con mayor frecuencia, aunque no es igual para todos los países, coordinadas en el plano internacional.

La ciencia es una actividad que produce resultados que se expresan en conocimientos, y debe ser concebida como una práctica social que está dirigida a la producción, difusión y aplicación de conocimientos. La tecnología no sólo es la aplicación del conocimiento científico, si bien uno de sus elementos constitutivos consiste en su estrecha relación con la ciencia, ella presenta además las dimensiones técnica, organizativa e ideológica”.²

Los estudios sociales de la Ciencia y la tecnología enfatizan en comprender la responsabilidad ética y social de la ciencia, que se debe asumir desde el comienzo del proceso, a la hora de elaborar la idea primaria que da lugar al proyecto, hasta su culminación con la difusión e implementación de los resultados. Este modo de reflexionar dota al investigador de herramientas para la comprensión dialéctica e histórica del desarrollo investigativo y el compromiso que asume el Estado y el sistema político imperante en la sociedad, se trata en realidad de una compleja interacción dialéctica del proceso de investigación científica y las condiciones sociales.

“...desde Cuba se ha estado insistiendo en la necesidad de promover los estudios, con sus especificidades de origen y de fines, enriquecidos por las condiciones político- ideológicas, y la herencia de la tradición de pensamiento marxista, han hecho que se forjaran razones para el tratamiento obligado de los temas de la ciencia y el desarrollo social, de la relación ciencia-política, la relación ciencia- conocimiento- cultura, y la revolución científico-tecnológica...”

(i)» .

En la contemporaneidad, el acelerado desarrollo científico tecnológico que persigue el desarrollo social, mantiene al hombre moderno en la expectativa de los nuevos cambios que continuamente se producen en el quehacer técnico y profesional abarcador de todas las esferas de la vida en que este se desarrolla.

*“La tecnología...cambia de forma permanente el mundo en que vivimos comprendiendo la producción social, comunicación y sensibilidad humanas. Ella incorpora sistemáticamente y creciente los resultados científicos. ...Un cuerpo de conocimientos desarrollados por una cultura que provee métodos y medios para controlar el entorno, producir bienes y servicios así como mejorar las condiciones de vida”.*³

La tecnología existe en estrecho nexo con el hombre, es un producto creado por él y para él; es un valor. Ella posibilita crear nuevos valores y modifica de manera sustancial los existentes.

Los beneficios derivados de las nuevas tecnologías en salud redundan en el desarrollo acelerado de nuevos procedimientos y medicamentos.

Hasta los años '80 del siglo pasado, las moléculas bioactivas se descubrían accidentalmente, por análisis al azar (*random screening*) o por modificación de moléculas conocidas, principalmente productos naturales. Con el desarrollo de la biología molecular y celular en los años '90, y la introducción de la informática, se comenzaron a utilizar otras herramientas de búsqueda utilizando software diseñados a tal efecto.

Hasta finales del siglo pasado se consideraba al óxido nítrico como un producto de degradación resultante de la combustión de los derivados del petróleo y por consiguiente un contaminante tóxico de la atmósfera, que causa la lluvia ácida y destruye la capa de ozono.

El Óxido Nítrico es una molécula de estructura simple y función compleja, implicada en un número de diversos procesos fisiológicos donde se incluyen la

relajación del músculo liso, inhibición plaquetaria, neurotransmisión, regulación inmune y erección peneana, entre otros.

En 1980 Furchgott y Zawadzki comprobaron que el endotelio poseía y liberaba una sustancia con efectos vasodilatadores que denominaron Factor Relajante Derivado del Endotelio (FRDE) y posteriormente Moncada inició estudios en células endoteliales e identificó el monóxido de Nitrógeno u Oxido Nítrico (**NO**, del inglés Nitric Oxide) como factor relajante del endotelio.

Como el oxido nítrico está relacionado con el metabolismo de la glucosa que es el sustrato energético más importante del sistema nervioso central (SNC), consume alrededor del 20% del gasto basal energético del organismo, tanto de glucosa como de O₂. Álvarez-Buylla y Álvarez-Buylla ⁴ postulan la participación del SNC en la homeostasis de la glucosa, e involucran, por primera vez, a los receptores del seno-cuerpo carotídeo (RSCC) como sensores a la falta de glucosa en la sangre que irriga al cerebro.

Las señales procedentes de los receptores carotídeos llegan por el nervio glossofaríngeo al núcleo del tracto solitario (NTS).⁵ La identificación del óxido nítrico (**NO**) en el NTS ⁶ podría determinar los blancos precisos de las vías aferentes y su participación en los procesos homeostáticos de la glucosa. Numerosos estudios *in vitro* indican que el **NO** interviene en los reflejos del cuerpo carotídeo (CC) como un modulador en la neurotransmisión y en la descarga quimiosensora,⁷⁻⁹ pero hasta la fecha no se ha descrito su participación sobre los cambios glucémicos después de la estimulación anóxica del CC. ¹⁰

En preparaciones perfundidas del cuerpo carotídeo, los donadores del **NO** aumentan la frecuencia basal de la descarga quimiosensora.⁷ El **NO** puede inhibir el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa en la mitocondria, ¹¹, ¹² condiciones que llevan a un aumento en la descarga quimiosensora.^{13, 14}

En base a estos antecedentes, se plantea la hipótesis que el **NO** en el cerebro modifica el reflejo hiperglucemiante y el aumento en la RGC después de la estimulación de los quimiorreceptores con NaCN en ratas.

En este trabajo se analizan algunas de las condicionantes sociales de la investigación en el contexto de América Latina. Se explica la importancia socio-tecnológica del óxido nítrico en la fase de la investigación básica, y se demuestra la necesidad médico social de la aplicación del **(NO)** como neuromodulador en la respuesta hiperglucemiante después de la estimulación de los receptores de cuerpo carotídeo con NaCN, en la fase de la investigación aplicada.

DESARROLLO

En la realización de la investigación se cuenta con instrumentos científicos que conllevan al logro de mejores resultados en los experimentos realizados, sus hipótesis fundamentadas en leyes científicas y teorías.

En las pruebas de medicamentos, la experimentación animal continúa siendo indispensable en muchas áreas. Por esta razón, el desarrollo de los modelos ha de contemplar predicciones fiables en estas áreas durante la investigación y el desarrollo preclínico que ofrece una amplia selección de investigaciones y estudios de toxicidad, realizados con roedores y no roedores de acuerdo con las reglas de las Buenas prácticas de laboratorio, en instalaciones punteras con la tecnología más avanzada con objeto de analizar, por ejemplo, aspectos de la toxocinética y farmacocinética.

Estos estudios permiten detectar asimismo efectos de toxicidad crónica y subcrónica e identificar efectos cancerígenos, teratogénicos y mutagénicos, cumpliendo además con las regulaciones éticas establecidas.

Han surgido nuevos conceptos para limitar la experimentación animal, la utilización en la medida de lo posible de cultivos celulares. En este sentido son

especialmente importantes los estudios en células humanas primarias y en trozos enteros de tejido mediante la tecnología de corte de precisión. Los sistemas de ensayo tridimensionales de organoides desempeñan funciones de órganos específicos y son, por tanto, especialmente adecuados para análisis biológicos celulares y moleculares de ingredientes farmacéuticos, cosméticos y químicos. Estos sistemas, producidos a partir de células de órganos humanos, están adquiriendo también una importancia creciente.

Los medicamentos experimentales para ensayos clínicos en humanos se producen bajo las exigentes reglas de las Buenas Prácticas de Fabricación, consentimiento informado y aprobación por los Comité de Ética y revisión de las instituciones donde se realizarán. Procesos validados, documentación completa, controles y monitorización exhaustiva y un equipo de investigación perfectamente formado son los factores que garantizan calidad y seguridad.

Más del 30 % de los medicamentos candidatos no superan las pruebas de la fase clínica I debido a una cinética insuficiente, a la falta de eficacia o a efectos secundarios inesperados. Por esta razón, el desarrollo de los modelos ha de contemplar predicciones fiables en estas áreas durante la investigación y el desarrollo preclínico de las investigaciones.

En este sentido existe un alto potencial para establecer enfoques experimentales eficaces que permitan tomar la decisión de continuar o interrumpir el desarrollo experimental en la fase más temprana posible, antes de que se hayan invertido grandes recursos y se pueda afectar al ser humano.

Las plataformas tecnológicas y el conocimiento que abre el campo de la genética molecular favorecen no solamente tratamientos personalizados, sino que a menudo son también las herramientas que reducen los costos de investigación y desarrollo.

Cuando comenzó a incorporarse la automatización, la robótica y la computación al campo del descubrimiento de fármacos, la química llegó a ser el paso

limitante, ya que el descubrimiento de fármacos se seguía haciendo a la manera tradicional no pudiendo suministrar suficiente número de compuestos que los nuevos sistemas de búsqueda requerían. Actualmente, se están buscando estrategias para aumentar el rendimiento en el aislamiento y producción de productos naturales. Una de ellas es la manipulación genética que permita su producción por organismos genéticamente modificados cultivables en el laboratorio.

La fase preclínica,¹⁵ incluye una serie completa de estudios que se realizan en animales para:

- Conocer el perfil farmacocinético de los fármacos (cómo se distribuyen en el organismo, cómo se metabolizan, cómo se eliminan, etc.)
- Desarrollar moléculas potencialmente activas (farmacodinámica)
- Estudios toxicológicos para garantizar la seguridad de los productos.
- Esta fase requiere entre 3 y 5 años.

Luego comienzan los ensayos clínicos en humanos, previa autorización de las autoridades sanitarias y éticas. El periodo de desarrollo clínico de un producto farmacéutico se divide en cuatro fases que, en ocasiones, se pueden superponer. Al finalizar los ensayos clínicos, las autoridades regulatorias sanitarias evalúan la documentación del medicamento, antes de autorizar y aprobar su puesta en el mercado y su comercialización.

En resumen, el proceso de desarrollo de un fármaco,¹⁵ desde el descubrimiento de la molécula hasta la aprobación por las agencias reguladoras, dura al menos 15 años, de los que el 65% se emplea en investigación clínica. El resultado de este proceso es un medicamento que ha demostrado su seguridad, eficacia y calidad a través de los ensayos clínicos, correctamente identificado y con información apropiada, cuya comercialización ha sido autorizada por las autoridades sanitarias.

Las investigaciones en medicamentos en Cuba siguen la ruta crítica del desarrollo concebido, planificado, organizado y secuencial, ya que comienzan por los ensayos preclínicos, después clínicos hasta la aprobación para su comercialización; en estos estudios existe una estrecha vinculación entre los centros de investigación, universidades y las instituciones hospitalarias, policlínicas y consultorios del médico de familia. El Ministerio de Salud Pública como institución organiza y prioriza todo lo relacionado con la actividad asistencial científica e investigativa en coordinación con el Ministerio de Educación Superior, el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) y el Polo Científico, asumiendo el Estado cubano que las políticas de salud que incluye en los programas de desarrollo de medicamentos tienen prioridad.

La investigación que analiza este ensayo sobre el óxido nítrico en la fase preclínica es fruto de la colaboración internacional entre la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y el Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima en México, que desarrolla las siguientes líneas de Investigación.

- Estudio de polimorfismo en el locus del síndrome de Werner.
- Epidemiología y Biología molecular de la enfermedad de Chagas y dengue.
- Modulación de canales de calcio y potasio por receptores acoplados a proteínas G.
- Farmacología del dolor y analgesia.
- Sistema inmune en enfermedad (Linfomas y Enfermedad de Chagas)
- Mecanismo de acción de fármacos con efectos cardiovasculares.
- Fisiopatología del músculo esquelético.
- Regulación y función de los canales iónicos neuronales

(Enfermedad de Parkinson)

- Propiedades mecánicas y bioquímicas de las proteínas miofibrilares.
- Modulación funcional y farmacológica de canales de potasio cardíacos.
- Participación de los canales de potasio en isquemias cerebrales y diabetes experimental.
- Regulación del transporte iónico a través de las membranas intracelulares.
- Participación de los receptores carotídeos en la homeostasis de la glucosa. (Identificar los factores que participan en la captación de glucosa en el SNC analizando el papel de los neuropéptidos y del óxido nítrico).
- Electrofisiología y farmacología cardíaca.
- Regulación y función de los canales iónicos del músculo esquelético
Farmacología y señalización por receptores cannabinoides clonados.

Cabe destacar algunas de las premisas de la investigación en la región latinoamericana y de los respectivos países de ambas instituciones: La Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y el Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima en México.

Los países de América Latina y el Caribe (ALC) invirtieron en Investigación + Desarrollo (I+D) durante 1997 algo más de 10.570 millones de dólares. En 2006 la inversión había ascendido a casi 18.300 millones de dólares medida en dólares corrientes, lo que representa un incremento de aproximadamente el 60%. En términos relativos a las restantes regiones, la participación de los países de ALC en la inversión total en I+D se mantuvo constante en un valor del 1,9% del total mundial, tanto en 1997 como en 2006 con una inversión en I+D equivalente al 0,63% del PBI regional. México (0,46%) y Cuba (0,41).¹⁶

Se estima que Cuba dedica 10-15% de los gastos en I+D a la investigación fundamental; 60-70% a la investigación aplicada y 20-30% a los trabajos de desarrollo.¹⁷

Cuba. Gasto total (\$) en actividades de ciencia y tecnología por tipo de actividades.

CONCEPTO	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Total	316,9	364,6	381,3	388,1	385,8	423,6
Investigación y desarrollo	189,6	209,1	230,1	234,2	232,8	255,6
científicas y tecnológicas	127,3	155,5	151,2	153,9	153,0	168,0

La capacidad técnica y la fortaleza institucional disponible permiten la participación eficiente en redes internacionales y el aprovechamiento de la cooperación internacional (Norte- Sur y Sur- Sur) según criterios endógenos y de cara a los problemas más relevantes del desarrollo. Se trabaja hoy en más de 60 proyectos. Existen acuerdos de transferencia de tecnología o negociaciones en curso con más de 14 países (India, China, Brasil, Egipto, Malasia, Irán, Rusia, Sudáfrica, Túnez, Argelia, Gran Bretaña, Bélgica, Venezuela, México) y están abiertas negociaciones comerciales con 10 países (Malasia, Holanda, España, Brasil, Venezuela, Viet Nam, México, Ucrania, Alemania y Estados Unidos). A través de la transferencia de tecnología Sur-Sur, Cuba ha ayudado a países como China, Malasia, India e Irán a crear sus propias fabricas de medicamentos. Hoy el país es el mayor exportador de medicinas de América Latina y más de 50 países adquieren sus productos. ¹⁸

El número de personas dedicadas a actividades de I+D está experimentando un crecimiento sostenido en todo el mundo. Más que en épocas anteriores, la cantidad de investigadores de que dispone un país en relación a su masa de población se ha convertido en un indicador de modernidad y su crecimiento en un objetivo de políticas explícitas. Este fenómeno habla con elocuencia del lugar que ocupa en las agendas políticas de los países desarrollados el problema de

la formación y capacitación de alto nivel como parte del proceso de conformación de la sociedad del conocimiento.

Según informes internacionales, por ejemplo, la inversión de Cuba en I+D como fracción del Producto Interno Bruto (PIB) es superior a la media latinoamericana (0,65%). El número de investigadores equivalentes a jornada completa por mil personas económicamente activas (1,27) es de los más altos de la región y el número de doctores (PhD) es de 6965, con un ritmo de incremento promedio anual de 4,2%. El país cuenta con una base institucional amplia de unas 218 entidades de ciencia y técnica, más del 80% en ciencias naturales, técnicas, biomédicas y agropecuarias.¹⁹

El número de los investigadores y tecnólogos investigadores y tecnólogos en equivalencia a jornada completa (EJC) en los países de Iberoamérica muestra un incremento general a lo largo del período. El aumento más significativo es el de México (130%) que, a partir de 2005, superó a España. el reparto por países de la cantidad de investigadores y tecnólogos. Resulta notable el incremento de la participación de México (21%), que pasa al segundo lugar, después de Brasil. algunos pequeños países, como Cuba, tienen un número alto de investigadores y tecnólogos con relación a su población.¹⁶

El peso de la dimensión internacional en la producción científica es muy significativo y creciente, y muestra cambios en los modos de producción del conocimiento, especialmente a través de los proyectos conjuntos y las redes de investigación. El porcentaje de copublicaciones con autores de tres o más países está creciendo más rápidamente que el de las bilaterales, poniendo de manifiesto el peso de las redes internacionales de investigación.

Este trabajo constituye un ejemplo de colaboración científica de la integración de nuestros pueblos en lo referente a investigación más desarrollo, y ha resuelto en la práctica la interdisciplinaria entre la investigación, la docencia y la asistencia especializada en este tema relacionado con el óxido nítrico.

A diferencia de otros países donde bajo la presión de medidas neoliberales, el Estado se desentiende, y las políticas de investigación y desarrollo quedan en manos de las compañías farmacéuticas u otras instituciones muchas veces privadas, y que no responden a las necesidades priorizadas de la población por las insuficientes políticas de salud al respecto, el caso que se presenta demuestra todo lo contrario.

En las investigaciones básicas y aplicadas la trayectoria tecnológica permite la producción de fármacos o biopreparados para después de su aprobación por las autoridades regulatorias puedan ser utilizados en humanos reflejando el nivel de desarrollo alcanzado, así como el intercambio de conocimientos y el uso de nuevas tecnologías empleadas y capacitación de recursos humanos.

Es importante destacar la presencia de los valores morales, científico-tecnológicos, responsabilidad y humanismo médico que asumen los científicos cubanos en la realización de las investigaciones biomédicas, que avalan la adhesión a las normas y códigos internacionales y nacionales de ética médica.

Si se la aplicara a los seres humanos que transitan por trastornos metabólicos como isquemia cerebral o diabetes mellitus que son de las primeras causas de morbimortalidad, el óxido nítrico pudiera proporcionarle beneficios atribuidos a su mecanismo de acción fisiológico sobre el organismo. Por lo que luego sería necesario la realización de los ensayos clínicos en humanos para comprobar estos resultados obtenidos de la fase preclínica en animales.

La investigación científico- tecnológica del óxido nítrico y su impacto médico social.

La historia del conocimiento de la existencia del **NO** y de su función como mensajero manifiesta como descubrimientos inconexos, e incógnitas no resueltas convergen para adquirir un significado biológico.

El óxido nítrico (**NO**) es una molécula gaseosa liposoluble, que en el sistema nervioso central (SNC) actúa como neurotransmisor. Fuera del organismo es un gas inestable potencialmente tóxico. Sin embargo, en su función de molécula mensajera, esta sustancia desempeña un importante papel regulador entre las distintas células y tejidos del organismo. El **NO** participa en la homeostasis de la glucosa incrementando los niveles de glucosa en el plasma por glucogenolisis hepática secundaria a la secreción de arginina-vasopresina (AVP) y aumentando el número de transportadores a la glucosa en el cerebro. El **NO** disminuye la función quimiosensora del cuerpo carotídeo e influye sobre las vías de la quimiotransducción hipóxica.

EL **NO** es un mediador importante en la respuesta hiperglucemiante ²⁰⁻²³ y en el aumento de la captación de glucosa por el cerebro después de la estimulación de los receptores del cuerpo carotídeo durante la anoxia histotóxica.

Es cada vez más evidente que el **NO** producido en el SNC juega papeles fisiológicos importantes en la regulación del balance hídrico, en la presión sanguínea y en la homeostasis de la glucosa. Consideramos que la relación entre la concentración de los niveles de glucosa, la actividad quimiorreceptora y los niveles de **NO**, podría aclarar el mecanismo por medio del cual el sistema nervioso central es capaz de captar la glucosa para mantener su metabolismo.

En los últimos años se han señalado nuevas funciones del **NO** en procesos fisiológicos y fisiopatológicos del organismo y las consecuencias para la salud.

En la hipertensión arterial esencial, en la aterosclerosis y en la miocardiopatía dilatada parece existir un déficit de Oxido Nítrico, que hace que los vasos presenten una disfunción endotelial que no permite la vasodilatación. Existe normalmente una liberación basal continuada de Oxido Nítrico que induce continuamente un tono vasodilatador, si esta liberación disminuye los vasos se cierran, disminuyendo el flujo sanguíneo de la zona afectada.

El Oxido Nítrico inhalado puede difundir dentro de la vasculatura pulmonar de regiones pulmonares ventiladas y causar relajación del músculo liso vascular pulmonar disminuyendo la hipertensión secundaria en el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo. Como el Oxido Nítrico es inhalado, el gas debe ser distribuido predominantemente en áreas alveolares bien ventiladas. La vasodilatación local de esas regiones bien ventiladas puede mejorar la relación ventilación-perfusión y con esta la oxigenación arterial.²⁴

El Oxido Nítrico tiene la capacidad de unirse a la hemoglobina y ser rápidamente inactivado, por lo que no produce vasodilatación sistémica.

La evidencia del incremento de los niveles de **NO** en pacientes asmáticos, a pesar de que su mecanismo molecular y celular no esté aún bien entendido, son mostrados en algunos estudios; los cuales sugieren que el **NO** relaja la musculatura lisa, inhibe las proteínas de transmisión de señales de las células inflamatorias y contribuye a la inflamación de las vías aéreas, porque actúa como un neurotransmisor, vasodilatador y mediador inflamatorio.

En otros estudios del oxido nítrico realizados se evidenció que 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 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.²⁵

Investigaciones realizadas por Palmer y colaboradores demuestran la acción del **NO** como posible regulador de la presión arterial, por su efecto vasorrelajante directo sobre los vasos sanguíneos. Se ha comprobado 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.^{26, 27}

El óxido nítrico desempeña una importante función en la modulación de la respuesta inmunológica, posiblemente a través de la regulación diferencial de la síntesis de citocinas. Macrófagos y otros tipos celulares que pueden inducir la formación de interferón gamma (IFN-g), factor de necrosis tumoral (TNF-a) 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.²⁸

Numerosos autores²⁹ estudian la participación del **NO** en múltiples procesos biológicos en el organismo (fisiológicos y patológicos) como:

- Mediante el aprendizaje y la memoria.
- Regulación del sueño.
- En la reproducción.
- Progresión de lesiones ateromatosas.
- Puede estar asociado con trastornos patológicos de la enfermedad de Alzheimer.
- En el asma bronquial posee acción vasodilatadora y actúa como neurotransmisor y mediador de la inflamación.
- Disfunción de células B de los islotes pancreáticos en la diabetes mellitus insulino dependiente, que causa inhibición de la secreción de insulina.

El Óxido Nítrico tiene una gama de propiedades benéficas que justificarían su uso terapéutico en patologías diversas. A través de esta investigación se demuestra la necesidad de su aplicación como neuromodulador en la respuesta hiperglucemiante en la fase de la investigación aplicada.

CONCLUSIONES

- En las pruebas de medicamentos, la experimentación animal continúa siendo indispensable en muchas áreas.
- El desarrollo de los modelos ha de contemplar predicciones fiables en estas áreas durante la investigación y el desarrollo preclínico que ofrece una amplia selección de investigaciones y estudios de toxicidad, realizados con roedores y no roedores de acuerdo con las reglas de las buenas prácticas de laboratorio
- El avance tecnológico en la medicina permite la realización de experimentos y ensayos cumpliendo con las buenas prácticas clínicas y principios éticos, a partir de compuestos propios del organismo que inducen a la investigación de sus propiedades para ser utilizados desde el punto de vista fisiológico y puedan obtenerse beneficios sociales al aplicarse las soluciones correctas en los humanos.
- Los resultados de este trabajo sugieren que el **NO** es un mediador importante en la respuesta hiperglucemiante y en el aumento de la captación de glucosa por el cerebro después de la estimulación de los RSCC durante la anoxia histotóxica.
- El Óxido Nítrico tiene una gama de propiedades benéficas que justificarían su uso terapéutico en beneficio de la sociedad en patologías diversas.
- Esta investigación constituye un ejemplo de colaboración científica de la integración sur-sur en lo referente a investigación + desarrollo, y resuelve en la práctica la integración entre la investigación, la docencia y la asistencia especializada en este tema relacionado con el óxido nítrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Macías Llanes ME. Educación en ciencia-tecnología-sociedad en la formación general integral del profesional de la salud. Rev. Hum. Méd. [serial online] 2005 sep -dic [citado 10 nov 2006] 6(18): [24 pantallas aprox.]: Disponible en: <http://www.revistahm.sld.cu/publi/rev/numeros/2006/n18/htm>.
2. Hernández León R, Coello González S. Desarrollo científico técnico de la sociedad. Las Villas; 1999. p31-39.
3. Concepción Pacheco JA, González Moreno I. Diferentes enfoques de la relación Ciencia y Tecnología. Conferencia. Facultad de Ciencias Médicas, Sancti Spiritu. 2003.
4. Álvarez-Buylla R, Álvarez Buylla E. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. En: Eyzaguirre SJ, Fidone RS, Fitzgerald S, Lahiri DM, McDonald. Arterial chemoreception. New York: Springer-Verlag 1990. p. 330-36
5. Finley JC, Katz DM. The central organization of carotid body afferent projections to the brainstem of the rat. Brain Research. 1992; 572, 108-116
6. Atkinson L, Batten TF, Corbett EK, Sinfield JK, Deuchars J. Subcellular localization of neuronal nitric oxide synthase in the rat nucleus of the solitary tract in relation to vagal afferent inputs. Neuroscience. 2003; 118, 115-22.
7. Wang ZZ, Stensaas LJ, Dinger BG, Fidone SJ. Nitric oxide mediates chemoreceptor inhibition in the cat carotid body. Neuroscience. 1995; 65, 217-29.
8. Buerk DG, Lahiri S. Evidence that nitric oxide plays a role in O_2 sensing from tissue NO and PO_2 measurements in cat carotid body. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2000; 475, 337-347.

9. Iturriaga R, Mosqueira M, Villanueva S. Effects of nitric oxide gas on cat carotid body chemosensory response to hypoxia. *Brain Research*. 2000: 855,282-286.
10. Bolanos JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. *Biochemical and Biophysical Acta*. 1999: 1411, 415-36.
11. Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxyntirite on mitochondrial electron transport. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1996: 328, 309-16.
12. Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005: 26:190-195.
13. Mulligan E, Lahiri S, Storey BT. Carotid body O₂ chemoreception and mitochondrial oxidative phosphorylation. *Journal of Applied Physiology*. 1981: 51, 438-46.
14. Buerk DG, Iturriaga R, Lahiri S. Testing the metabolic hypothesis of O₂ chemoreception in the cat carotid body in vitro. *Journal of Applied Physiology*. 1994: 76,1317-23.
15. ¿Cómo se Descubre o Inventa un Medicamento? *Revista Ciencia hoy*. 1996. Volumen 6 - N°34. Disponible en: <http://www.cienciahoy.org.ar/hoy34/medic05.htm>
16. Albornoz M. El estado de la ciencia. Principales Indicadores de Ciencia y Tecnología Iberoamericanos / Interamericanos 2008. Disponible en: <http://www.ricyt.org>.
17. Tirso WS. Reflexiones sobre La Ciencia y la Innovación Tecnológica en Cuba. *Interciencia*. 1997 22(4): 173-183. Disponible en: <http://www.interciencia.org.ve>.
18. Starr O. The Cuban Biotech Revolution. 2004. Disponible en: <http://www.wired.com>.
19. Núñez Jover J. Notas sobre Ciencia, Tecnología y Sociedad en Cuba Impactos de la ciencia en Cuba. 2003. Universidad de La Habana. Disponible en: http://www.sindicato-ciencias.cu/imp_p3.html. 2003

20. Almeida A, Ciudad P, Bolanos JP. Nitric oxide accounts for an increased glycolytic rate in activated astrocytes through a glycogenolysis-independent mechanism. *Brain Research*. 2002: 945, 131-134.
21. Mandalá M, Heppner TJ, Bonev AD, Nelson MT. Effect of endogenous and exogenous nitric oxide on calcium sparks as targets for vasodilation in rat cerebral artery. *Nitric Oxide*. 2007: 16, 104-109.
22. Kadekaro M. Nitric oxide modulation of the hypothalamo-neurohypophyseal system. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004: 37, 441-450.
23. Montero S, Yarkov A, Álvarez-Buylla R. Carotid chemoreceptors participation in brain glucose regulation: role of arginine-vasopressin, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2000: 475, 749-760.
24. Martínez Alfaro B, Trespalacio Romero MA, Caraballo Gracia L. Participación del gen de la sintasa del óxido nítrico 1 en la patogénesis del asma. *Invest Biomed* 2004: 23(2):121-7
25. 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
26. Palmer RM, Ferrige AG, Mocada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987: 327:524-6.
27. Rubany GM. Flow-induced release of endothelium - derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986: 250: 1145.
28. Marek WR. Nitric oxide. Biological mediator modulator and factor of injury: it is role. 2004.
29. Ferrer Viant D, Jorge Fonseca C, García Rodríguez RE, Martínez Anglada PF. Óxido nítrico. Importancia biológica y participación en algunas funciones cardiovasculares y hematológicas. *MEDISAN*. 1998: 2(3):45-53

NOTA

(i) Como se abunda en Macías Llanes ME. Multimedia “Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología”: un instrumento para la Educación en Ciencia-Tecnología- Sociedad. Rev Hum Med [serial on line] 2007 Sep - Dic; 7 (3).

Recibido 8/4/09

Aprobado 20/7/09

José L. Cadena Freixas. Dr. en Ciencias Médicas. Especialista de 2do Grado en Ciencias Fisiológicas. Profesor Asistente. MSc en Ciencias Fisiológicas. Universidad de las Ciencias Médicas “Carlos J. Finlay”.Camagüey.
jlcadena@iscmc.cmw.sld.cu