



ULL

---

Universidad de La Laguna

## TRABAJO DE FIN DE GRADO

# ÓXIDO NÍTRICO: REACTIVIDAD, PROPIEDADES Y BIODISPONIBILIDAD.

**Autora: Laura Jurado López.**

**Grado en Farmacia.**

**Curso académico 2019-2020**

**Tutor: Agustín Rodríguez Gutiérrez.**

**CONVOCATORIA DE JULIO**



Facultad de Farmacia  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



# Índice

1. Resumen / Abstract .....	3
2. Introducción	
▪ Revisión histórica .....	4
▪ Presencia en la naturaleza .....	5
3. Objetivos .....	6
4. Metodología .....	7
5. Mapas conceptuales .....	8
6. Propiedades y toxicidad .....	9
7. Reactividad	
▪ Ruta biosintética .....	12
▪ Principales dianas de interacción .....	12
▪ Reacción con otras moléculas .....	13
8. Biodisponibilidad	
▪ Procesos que regulan la biodisponibilidad en sangre .....	14
▪ NO a nivel cardiovascular .....	14
▪ Farmacología del NO a nivel cardiovascular .....	16
9. Conclusiones .....	18
10. Bibliografía .....	19



## **1. Resumen.**

En los últimos años el óxido nítrico sigue siendo una de las moléculas más estudiadas en la comunidad científica, publicando en los últimos cinco años algo más de siete mil artículos. Su gran relevancia se basa en su importancia en el ser humano debido a su papel biológico. El óxido nítrico tiene una gran influencia en procesos fisiológicos y patológicos. Destaca por ser una molécula que actúa en la señalización de distintos procesos biológicos, por ser mensajero intracelular, por ser un factor relajante del endotelio y por su participación en el mantenimiento del tono muscular de los vasos sanguíneos y, consecuentemente en la regulación de la presión sanguínea.

Previamente al descubrimiento del papel del NO, se observó que la dilatación de los vasos se debe a la formación en el endotelio de un mediador químico que denominó factor de relajación del endotelio. Este factor controla el tono de las arterias, y, por tanto, la cantidad de sangre que pasa por las mismas. Posteriormente, con diversos estudios, se comprobó que el factor relajante del endotelio era el óxido nítrico.

Debido a sus propiedades y a su mecanismo de acción que sirve de base, se siguen desarrollando nuevos fármacos a nivel cardiovascular produciendo grandes mejorías en los pacientes. Por sus numerosos beneficios sigue siendo objeto de estudio en la actualidad, prometiendo mejorías en los tratamientos futuros.

## **Abstract.**

In recent years, nitric oxide has been one of the most studied molecules in the scientific community, since its importance has been discovered in the body due to its biological role. Nitric oxide is of great importance in physiological and pathological processes. It stands out for being a molecule that acts in the signaling of different biological processes, for being a relaxing factor of the endothelium, produced by cells and that participates in the maintenance of the muscle tone of blood vessels and, therefore, in the regulation of pressure blood.

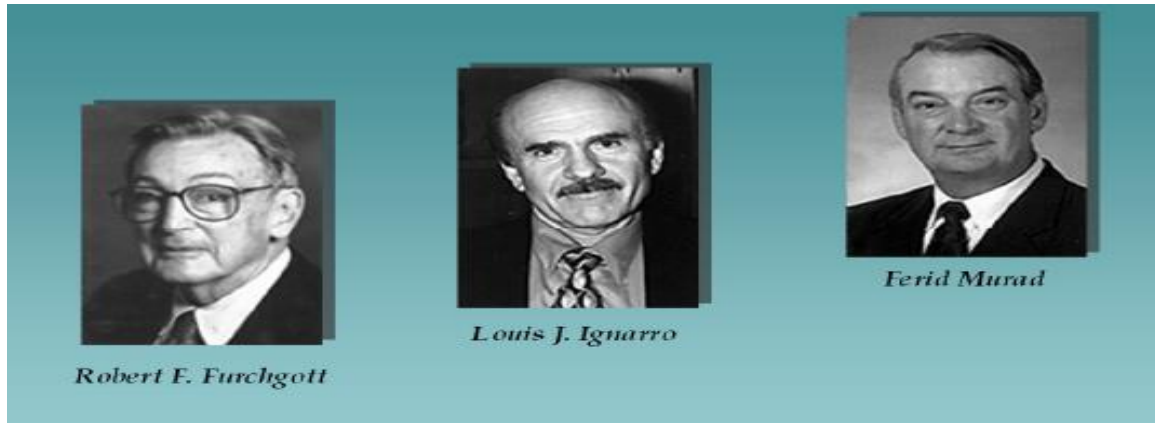
Prior to the discovery of the role of NO, it is detected that the dilation of the vessels is due to the formation in the endothelium of a chemical mediator called the endothelial relaxation factor. This factor controls the tone of the arteries, and therefore the amount of blood that passes through its own. Subsequently after some researches, it was found that the relaxing factor of the endothelium was nitric oxide.

As result of its properties and its mechanism of action that serves as a basis, new drugs have been developed at the cardiovascular level in recent years producing great improvements in patients. Because of its numerous benefits, it is still under study today, promising improvements in the future treatments.

## 2.Introducción.

### Revisión histórica.

En el año 1998, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad, ganaron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina, al ser reconocidos por su contribución en el descubrimiento del óxido nítrico como molécula señaladora en el sistema cardiovascular (Figura 1).<sup>1</sup>



*Figura 1- Ganadores del Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1998.*

*Fuente: Disponible en: <http://nobelprize.org>*

El endotelio vascular se encuentra formado por una monocapa de células que tapizan el interior de los vasos sanguíneos constituyendo en sí mismo un tejido con una fisiología propia y una función esencial en la homeostasis vascular. Las células endoteliales son capaces de procesar las señales mecánicas, químicas ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) y humorales (aminas, péptidos, nucleótidos) y traducirlas en ajustes compensatorios mediante la síntesis y liberación de numerosas sustancias biológicamente activas, entre ellas el NO.

Su estudio es fundamental para el entendimiento de los mecanismos reguladores fisiológicos y fisiopatológicos de numerosos órganos y sistemas celulares. Su importancia radica en que es la primera sustancia química gaseosa que se ha demostrado que es producida por células vivas para enviar señales intercelulares.<sup>2</sup> Es una sustancia química afín a los nitrovasodilatadores en sus acciones y algunas de las enzimas que catalizan su síntesis actúan estimulando la guanilato ciclasa. Esta vía comienza en la incorporación del aminoácido semiesencial L-arginina a los receptores celulares específicos, la oxidación de los grupos guanidino terminales del aminoácido cuando actúan las distintas sintasas L-arginina-NO y la producción de una serie de metabolitos intermediarios antes de la síntesis del NO. Éste ejerce su acción de mediador fisiológico en los distintos sistemas orgánicos, pero también realiza, directamente o a través de alguno de los metabolitos intermediarios como el



peroxinitrito, su acción sobre la respiración mitocondrial produciendo la muerte celular, mecanismo inespecífico de defensa contra huésped.<sup>2</sup>

### **Presencia de esta molécula en la naturaleza.**

El NO en la atmósfera puede reaccionar con el oxígeno y el agua para formar el ácido nitroso, que es uno de los componentes de la lluvia ácida; o reaccionar con el ozono, afectando a dicha capa.<sup>3</sup>

El NO es el principal óxido de nitrógeno que se forma en procesos de combustión y constituye un contaminante ambiental común. Por ejemplo, el humo del tabaco contiene concentraciones de NO de 100 ppm.<sup>3</sup>

### **Presencia de esta molécula en el organismo.**

El NO puede obtenerse a partir de L-arginina, ya que prácticamente todas las células tienen la capacidad de sintetizar NO a partir de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). La actividad del NOS debe estar regulada ya que el exceso en la producción o síntesis del NO puede conducir al mal funcionamiento e incluso llegar a la muerte. Participan en la regulación arginina, oxígeno, calcio, entre otros.<sup>4</sup>

Otro método de obtención es a través de las bacterias de la cavidad bucal, que pueden reducir el nitrato de la dieta a nitrito, a través de nitrito reductasa.<sup>5</sup>

Otro caso independiente a NOS, es la baja producción de NO en pacientes con HTA. Para ello se les administra nitroglicerina, que produce un aumento en la concentración de NO.

En el sistema vascular, el NO se sintetiza en el endotelio como respuesta a estímulos de sustancias que circulan en la sangre o cuando la presión sanguínea se eleva, generando señales en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. El NO se une a la enzima guanilato ciclasa y la activa, y ésta cataliza la formación de GMP cíclico (GMPc) a partir de GTP que actúa induciendo la vasodilatación. El resultado de la entrada de NO es, por tanto, la síntesis del mensajero intracelular GMPc. En las mismas células el exceso de GMPc es transformado en GMP por otra enzima, la GMPc fosfodiesterasa.<sup>6</sup>



### **3.Objetivos.**

Revisión bibliográfica relacionada con cada uno de los objetivos siguientes:

1. Conocer la presencia del NO en la naturaleza y su obtención.
2. Describir las propiedades y la toxicidad del NO.
3. Identificar en el ser humano su ruta biosintética y sus principales interacciones y reacciones con otras moléculas.
4. Destacar el papel del NO en enfermedades cardiovasculares.
5. Identificar los fármacos usados en estos tratamientos y las diferentes vías de administración de los mismos.
6. Desarrollo de mapas conceptuales.



## **4. Metodología**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos publicados en revistas de gran impacto los últimos años, usando la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI), así como de otras bases de datos como Elsevier, Vademecum y CIMA, mediante acceso directo o a través del punto Q de la Biblioteca de la Universidad de La Laguna. Además de Google Académico. En este proceso se ha adquirido mejor manejo de las bases de datos y su forma de acceso.

La citación de las referencias bibliográficas se realizó mediante las Normas de Vancouver.

Las palabras utilizadas fueron: nitric oxide, nitric oxide reactivity, endothelial, vascular, disease, homeostasis.

## 5. Mapas conceptuales.

Un mapa conceptual es una herramienta de trabajo que nos permite visualizar más fácilmente las relaciones que existen entre los diferentes conceptos y los aspectos principales discutidos. (Mapa conceptual. Figura 2).

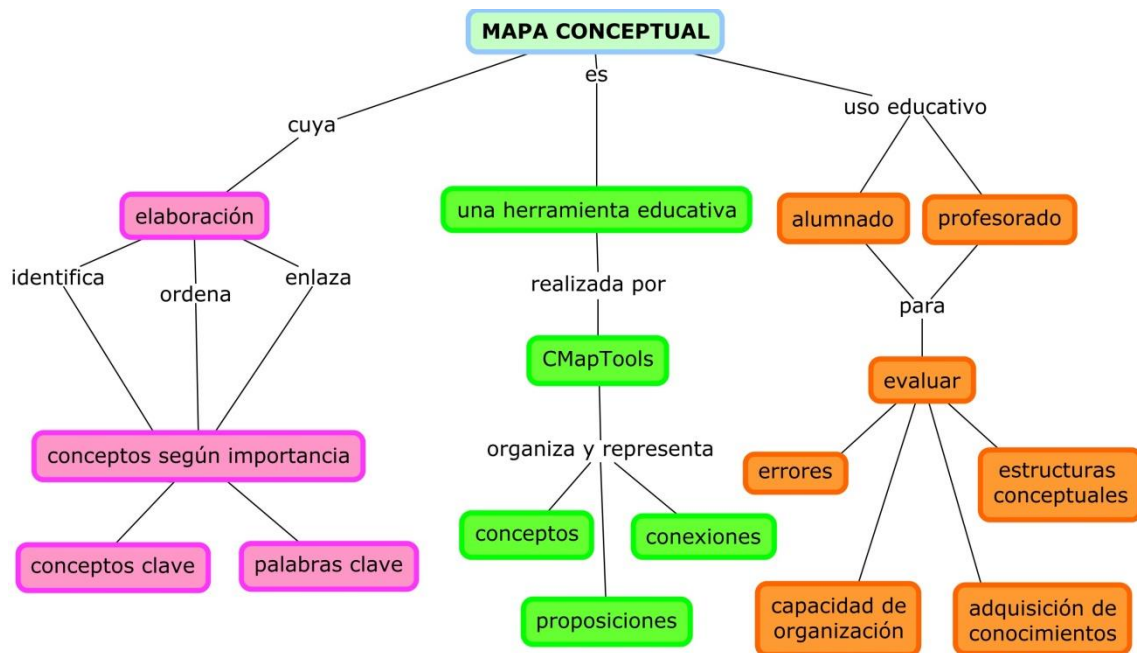


Figura 2 - Definición mapa conceptual. Fuente: Elaboración propia.



## 6. Propiedades y toxicidad.

El NO está formado por la unión de un átomo de nitrógeno y otro de oxígeno. El átomo de N contiene un número impar de electrones, por tanto, el NO tiene propiedades paramagnéticas radicalarias. El electrón desapareado está situado en un orbital molecular  $\pi_x^* \pi_y^*$ , y al ser un electrón antienlazante, el electrón es lábil, pudiendo participar en muchas reacciones como oxidante débil. Su estructura de Lewis (Figura 3) y las estructuras de resonancia (Figura 4) se muestran a continuación, respectivamente. <sup>7</sup>



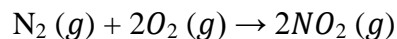
Figura 3 - Estructura de Lewis del NO.



Figura 4 - Estructuras de resonancia del NO.

El NO tiene baja solubilidad y una vida media corta, aproximadamente hasta 5 segundos, como consecuencia de tener un número impar de electrones.

Como molécula aislada cuando entra en contacto con el oxígeno molecular se oxida rápidamente a dióxido de nitrógeno, según la siguiente reacción: <sup>4</sup>



Aunque hace relativamente poco tiempo que se descubrió que el óxido nítrico se sintetiza en el cuerpo humano, las propiedades químicas ya estaban descritas. El NO producido de forma endógena en los distintos órganos tiene una vida media muy corta comprendida entre 0,5 y 5 segundos. <sup>8</sup> Es una molécula pequeña y neutra, lo que le aporta la capacidad de difundirse a través de membranas celulares. Es un gas contaminante del aire, con un aroma dulce y penetrante, incoloro o ligeramente marrón. Es una molécula inestable termodinámicamente a temperatura ambiente. En estado gaseoso no forma dímeros. En estado líquido es azul y sí los forma, reaccionando con el oxígeno de la atmósfera, formando dióxido de nitrógeno. <sup>9</sup> (Mapa conceptual. Figura 5)

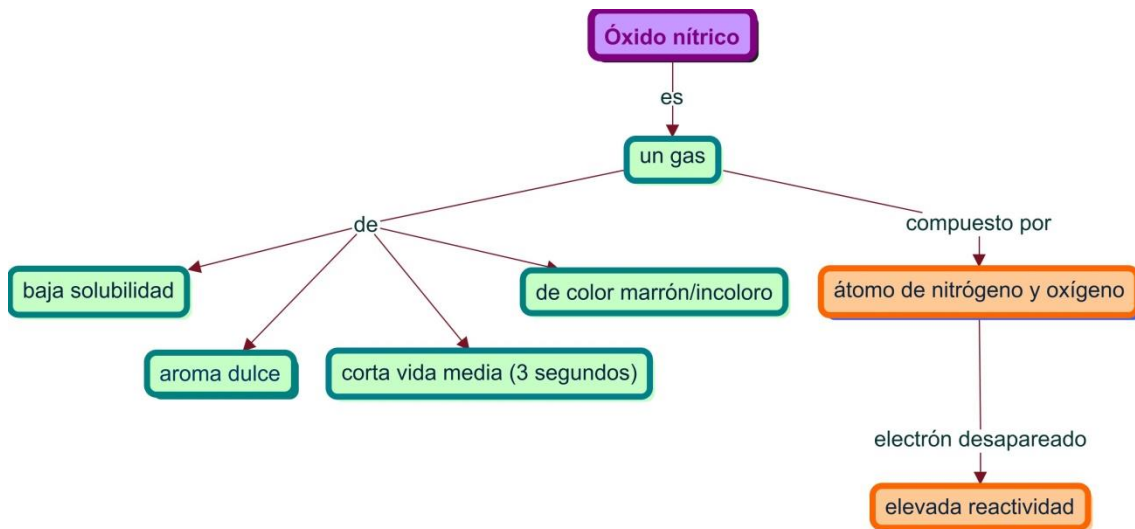


Figura 5 – Propiedades moleculares del óxido nítrico. Fuente: Elaboración propia.

La toxicidad del NO no es producida por esta molécula como tal, sino por el riesgo potencial de formar  $\text{NO}_2$ , que es una molécula que si puede llegar a ser tóxica. La posible conversión de NO a  $\text{NO}_2$  se produce por la presencia de oxígeno, y depende de sus concentraciones, en la mezcla inhalada y el tiempo de contacto de ambos gases. Por ello, se debe controlar ambas concentraciones cuando se administra este gas con fines terapéuticos, monitorizando continuamente la exposición a posibles niveles tóxicos.<sup>4</sup> (Mapa conceptual. Figura 6).

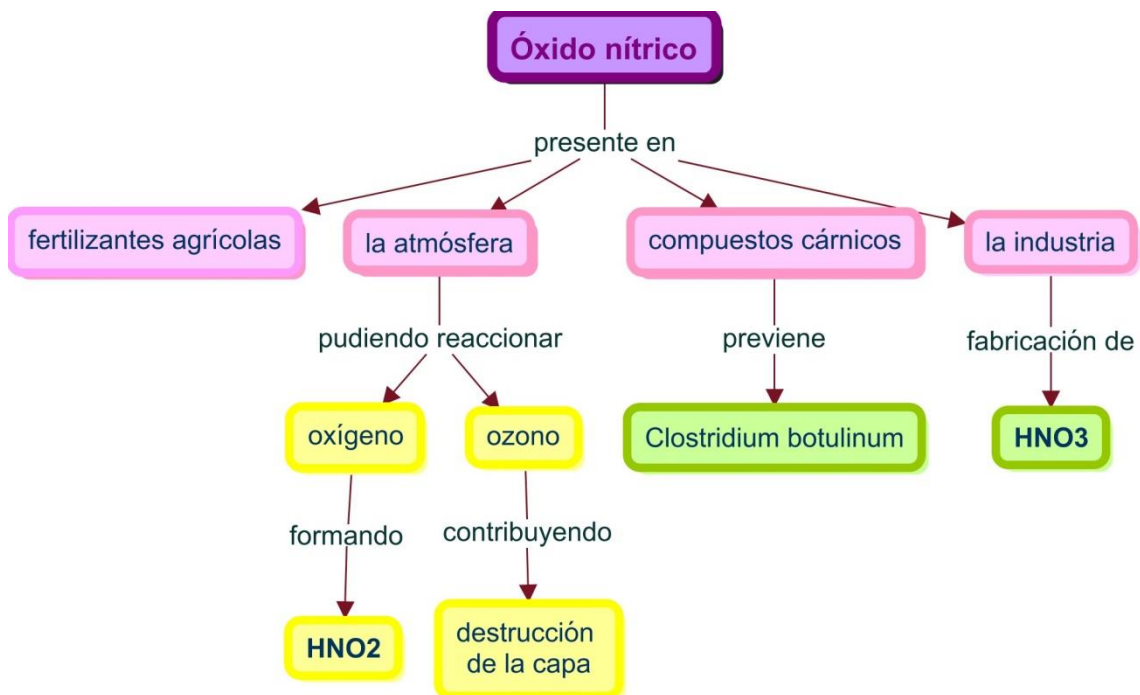


Figura 6 – Presencia del óxido nítrico en distintos ámbitos. Fuente: Elaboración propia



La administración de NO inhalado tiene el riesgo potencial de formar NO<sub>2</sub> en el espacio alveolar y formar metahemoglobinemia. La intoxicación aguda por NO<sub>2</sub> puede producir edema pulmonar, hemorragia alveolar y bronquiolitis obliterante.



## **7.Reactividad**

### **Ruta biosintética**

La producción enzimática del NO a partir del aminoácido L-arginina es mediada por una familia de tres sintetas de óxido nítrico (NOS), codificadas por genes distintos.<sup>1</sup>

Todas las enzimas estudiadas hasta ahora contienen los siguientes cofactores: dinucleótido de flavina y adenina (FAD), mononucleótido de flavina y adenina (FMN), tetrahidrobiopterina (H4B) y hierro protoporfirina IX (hemo) y son dependientes de calcio.<sup>3</sup>

La enzima NOS, presenta 3 isoformas:

- Las formas “constitutivas”, que incluyen la forma endotelial (eNOS, NOSIII), que media en las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes.<sup>9</sup>
- La forma neuronal, son calcio-calmodulina dependientes, y están presentes en el endotelio, plaquetas, miocardio, tejido nervioso y músculo esquelético. Sintetizan NO en pequeñas cantidades en respuesta a la estimulación del receptor.<sup>9</sup>
- La forma “inducible”, es Ca-independiente. La misma puede ser liberada de células endoteliales, músculo liso vascular, miocitos, macrófagos y neutrófilos en grandes cantidades.<sup>9</sup>

Todas las isoformas de la NOS requieren ion  $\text{Ca}^{2+}$  para su actividad catalítica.<sup>4</sup>

En las células humanas se han identificado las 3 isoformas de la NO. Dos de ellas, la endotelial y la neuronal, están presentes en las células en todo momento y por ello se denominan formas constitutivas (cNOS). La tercera forma es inducible (iNOS) y se expresa como respuesta a diferentes estímulos. Todas las células del organismo contienen NOS constitutivas y, por tanto, tienen capacidad de sintetizar óxido nítrico. Además, muchos tipos celulares pueden inducir NOS como respuesta a diferentes estímulos.<sup>10</sup>

### **Principales dianas de interacción.**

En los vasos sanguíneos se va a producir un gas NO o uno de sus productos, que van a activar la guanilato ciclasa, responsable de la síntesis de GMPc. Esta enzima contiene en su estructura un sitio de reconocimiento específico para el NO, denominado grupo hemo y puede pasar de un estado activo a uno inactivo según las condiciones intracelulares. Esta interacción desencadena la relajación del músculo liso y la dilatación del vaso sanguíneo aumentando su flujo y disminuyendo la tensión sanguínea.<sup>11</sup>



### **Reacción con otras moléculas.**

El NO es capaz de interactuar con distintos átomos abundantes en sistemas biológicos que forman parte de las proteínas, tales como azufre o nitrógeno, denominándose esa reacción nitración. Por otro lado, produce reacciones altamente tóxicas cuando interactúa con el oxígeno molecular y radicales superóxido libres.<sup>12</sup>

A su vez también reacciona con átomos metálicos como el hierro, que forma parte de proteínas denominadas ferropoteínas, desempeñando numerosas funciones biológicas.<sup>12</sup>

## 8. Biodisponibilidad.

La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco absorbida en relación a la dosis administrada y la velocidad con la que se lleva a cabo dicho proceso de absorción.

El óxido nítrico origina y rige mecanismos fisiológicos importantes como la hemostasia, donde se ha observado que los productos de agregación plaquetaria liberan NO, y la vasodilatación resultante sirve para conservar los vasos sanguíneos permeables, siempre y cuando el endotelio esté intacto. Cuando los vasos están lesionados, el endotelio hace que las plaquetas se agreguen, produciendo vasoconstricción. A su vez, las plaquetas también liberan NO, inhibiendo la agregación plaquetaria.<sup>13</sup>

La acción vasodilatadora, aparte de ser ejercida por el endotelio a través de NO, lo es también por otros factores endoteliales como la PGI<sub>2</sub> con acción vasodilatadora y el tromboxano A<sub>2</sub>, especies reactivas del oxígeno (ROS) y la angiotensina II que tiene acción vasoconstrictora. El equilibrio entre distintas sustancias derivadas del endotelio es clave para evitar aparición de procesos patológicos a nivel cardiovascular.<sup>1</sup>

Las células que sintetizan el óxido nítrico como relajante muscular lo hacen como respuesta a los estímulos de sustancias que circulan en la sangre y por el propio estiramiento de la arteria en cada latido, el pulso. Una vez producido, este gas se transmite a la parte muscular de la arteria y la relaja y, con ello, produce su dilatación.<sup>14</sup>

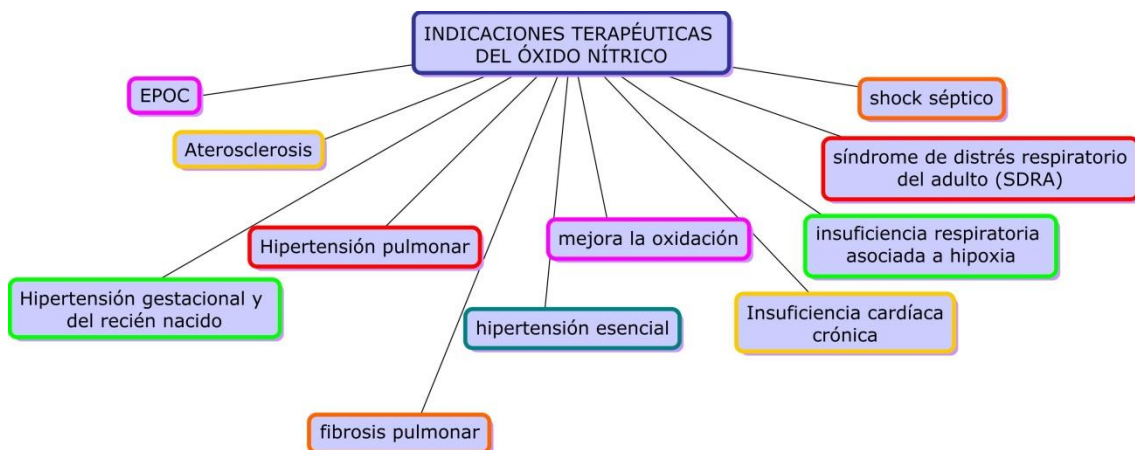


Figura 7 – Indicaciones terapéuticas del óxido nítrico. Fuente: Elaboración propia.

Las alteraciones más relevantes en las que participa el NO son la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca crónica, hipertensión arterial esencial y la hipertensión gestacional.

- ❖ Aterosclerosis: la actividad de NO está disminuida, por lo que también está baja la biodisponibilidad, lo que implica el inicio, progresión y complicaciones de la aterosclerosis. Esto se ve reflejado a través de numerosos procesos, incluyendo



adhesión a leucocitos, agregación plaquetaria, daño lipídico, estrés oxidativo, migración leucocitos, respuesta inflamatoria, vasoconstricción, etc. <sup>15</sup>

- ❖ Insuficiencia cardíaca crónica (ICC): en este tipo de patología, las arterias periféricas no son capaces de dilatarse ante un incremento del flujo sanguíneo. Puede estar producido por una baja biodisponibilidad de sustrato para NOS, una disminución en la síntesis de NO o por inactivación extracelular por el anión superóxido. <sup>16</sup>
- ❖ Hipertensión esencial: se caracteriza por una disfunción endotelial causada por una baja disponibilidad de NO y mayor generación de ROS. El NO se sintetiza por las células del endotelio vascular, siendo el estímulo más importante para su liberación el rozamiento que se produce sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre. Se ha averiguado que en pacientes hipertensos las alteraciones son en la producción basal del NO, provocando anomalías en la vasodilatación. <sup>17</sup>
- ❖ Hipertensión gestacional: En el embarazo normal los niveles de NO de la madre se elevan, en cambio en las mujeres con preeclampsia disminuyen, disminuyendo a su vez la producción de GMPc, lo que provoca un aumento en la presión arterial, una disminución en la frecuencia cardíaca y vasoconstricción. <sup>18,19</sup>



## Farmacología asociada al NO

Según la acción e indicación terapéutica a seguir, nos centramos en fármacos que van a actuar a nivel cardiovascular. Son nitratos orgánicos sintéticos utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares graves. Los compuestos más usados y sus formas de administración, resaltadas en “negrita”, son: <sup>20</sup>

### I. Nitroglicerina <sup>21, 22</sup>

- **Parches transdérmicos**

- Se usa como preventivo en angina de pecho en monoterapia o combinación.

Medicamentos: Nitroplast ®, Nitrofix ®, Minitran ®, Epinitril ®, Cordiplast ®, Nitroderm ®, Dermatrans ®, Trinipatch ®.

- **Comprimidos recubiertos sublinguales.**

- Como medicamento de urgencia en la crisis dolorosa de angina de pecho, estenocardia y dolor precordial producido por isquemia miocárdica.
- Para prevenir la angina de pecho causada por un esfuerzo, por el estrés y la producida por la noche.
- Para obtener una más rápida evolución y recuperación de las zonas miocárdicas lesionadas, después de un infarto.
- En la insuficiencia ventricular izquierda congestiva.

Medicamentos: Cafinitrina ®, Solinitrina®.

- **Solución inyectable**

- Infarto de miocardio en su fase aguda.
- Estenocardia rebelde o resistente.
- Insuficiencia ventricular izquierda congestiva.
- Edema pulmonar.
- Cirugía cardíaca.

Medicamentos: Solinitrina® y Solinitrina Fuerte®.

- **Solución para pulverización sublingual**

- Profilaxis y tratamiento de los ataques agudos de angina de pecho.
- Insuficiencia ventricular izquierda aguda.

Medicamentos: Trinispray®.





II. Mononitrato y dinitrato de isosorbida <sup>23,24,25</sup>

- **Comprimidos o comprimidos de liberación prolongada.**

- Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

Medicamentos: Coronur®, Dolak®, Uniket® (Mononitrato). <sup>23</sup>

Medicamentos: Iso-Lacer® (Dinitrato). <sup>24</sup>

III. Nitroprusiato <sup>26,27</sup>

- **Inyectable.**

- Hipotensión controlada durante la anestesia para reducir el sangrado en procedimientos quirúrgicos. Valorar relación beneficio-riesgo.
- Tratamiento de las crisis hipertensivas y de la hipertensión maligna refractaria a otros tratamientos.

Medicamentos: Nitroprussiat Fides®.



## **9. Conclusiones**

1. El NO es una molécula gaseosa presente en la naturaleza y que al reaccionar en la atmósfera con otras moléculas es responsable del daño producido en la capa de ozono. A pesar que el NO es una especie con una vida media corta, la continua generación del mismo hace que sea un contaminante ambiental frecuente.
2. Las propiedades y características físicoquímicas de esta molécula juegan un papel relevante en muchos procesos ambientales y biológicos debido a sus características esenciales. Destacar que siendo una molécula tan reactiva tiene un papel relevante en distintos ámbitos. A día de hoy tiene un gran potencial y sigue siendo una molécula en investigación.
3. El NO es sintetizado de forma continua, a través de un proceso enzimático efectuado por las tres isoformas de la NOS, incrementándose su producción en diversos estados fisiológicos y fisiopatológicos. El NO al ser una molécula oxidante y reactiva, puede reaccionar con algunos derivados del oxígeno, produciendo peroxinitrito, que es un compuesto tóxico, o a su vez con otras macromoléculas, formando unas especies reactivas muy tóxicas originando problemas celulares.
4. El descubrimiento del NO ha permitido comprender el mecanismo de acción de los nitritos y nitratos vasodilatadores, que son fármacos utilizados contra la enfermedad cardiovascular. Es curioso que una molécula que puede resultar muy perjudicial en el ambiente, nos pueda ofrecer nuevas opciones terapéuticas y ventajas en el organismo.
5. Se identifican los fármacos principales en enfermedades cardiovasculares utilizados en base a su vía de administración e indicación farmacoterapéutica. A día de hoy sigue siendo un campo en exploración.



## **10. Bibliografía.**

1. Gonçalves R. Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(1): 68-75
2. Berrazueta JR. El Nobel para el óxido nítrico. 1999; 52 (4): 221-226.
3. The Student Nitric Oxide Explorer. SNOE. Scientific Objectives. ([http://lasp.colorado.edu/snoe/mission\\_overview/science\\_objectives.html](http://lasp.colorado.edu/snoe/mission_overview/science_objectives.html)).
4. Centeles J, Esteban C y Imperial S. Óxido nítrico: Un gas tóxico que actúa como regulador sanguíneo. 2004; 23 (11).
5. Moreno B, Soto K, González D. El consumo de nitrato y su potencial efecto benéfico sobre la salud cardiovascular. *Jun* 2015; 42(2).
6. Marcia R, Mejía S, Octavio H. Óxido nítrico: La diversidad de sus efectos sistémicos. 2009; 12(1).
7. Ali A.Habib. *Biochemistry of Nitric Oxide*. 2011; 26 (1): 3-17
8. MacMicking J., Xie, Q.W., Nathan, C. Nitric oxide and macrophage function. *Annual Review of Immunology*. 1997. 15: 323-350.
9. Sánchez B. Mecanismo de acción del óxido nítrico en el organismo y su acción como agente terapéutico. 2003; 11 (2).
10. Cuellar P, Solis Martha, Sánchez MC, García RM, Arias S. El óxido nítrico, una molécula biológica llena de contrastes. 2010; 20 (3).
11. Rivero-Vilches, F., de Frutos, S., Rodríguez-Puyol, M., Rodríguez Puyol, D. y Saura, M. Guanilato ciclasas: procesos fisiológicos mediados por GMPC. *Nefrología*. 2001; 21(3) 233-239.
12. Stamler, J. S., Singel, D. J., y Loscalzo, J. *Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms*, *Science*, 258. 1992; 1898-1902.
13. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Británico de Bs AS. *Fisiología de la hemostasia normal*. 2017; 21: 19-30.
14. F. Murad. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Bioscience Reports*. 2004; 24(4-5) 452-474.
15. Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. *Med Leg Costa Rica*. Marzo 2015; 32(1) 161-9.
16. Bonafede RJ, Calvo JP, Puebla S, Gambarte AJ. Óxido nítrico: ¿un posible nuevo biomarcador en insuficiencia cardíaca? Relación con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 29 (3) 127-128.
17. Bruno R, Taddei M. Essential Hypertension and Functional Microvascular Ageing. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25 (1) 35-40.
18. Sánchez A, Sánchez V A, Bello M. Enfermedad hipertensiva del embarazo en terapia intensiva. 2004; 30 (2).
19. Hipertensión del embarazo: Preeclampsia y eclampsia. *Sapiens Medicus*. 2015.
20. Botplus: [botplusweb.portalfarma.com](http://botplusweb.portalfarma.com)



21. [https://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-nitroglicerina\\_51\\_1](https://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-nitroglicerina_51_1)
22. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
23. <https://www.vademecum.es/buscar?q=isosorbida+mononitrato>
24. <https://www.vademecum.es/buscar?q=isosorbida+dinitrato>
25. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
26. <https://www.vademecum.es/buscar?q=nitroprusiato>
27. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>