

cGMP – cGMP

Authored by
memjavad

November 14, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *cGMP – cGMP*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=4342>

GMP cíclico (cGMP)

Primary Disciplinary Field(s): Bioquímica, Fisiología Celular, Farmacología

1. Definición Central

El **guanosín monofosfato cíclico (cGMP)** es un nucleótido intracelular crucial que funciona como un **segundo mensajero** en una amplia variedad de procesos biológicos, sirviendo de intermediario entre las señales extracelulares y la maquinaria de respuesta celular. Su estructura química se deriva del guanosín trifosfato (GTP) mediante una ciclación catalizada por enzimas específicas, lo que resulta en un anillo cíclico entre el grupo fosfato y el azúcar ribosa. La importancia del cGMP radica en su capacidad para traducir señales externas, como la presencia de óxido nítrico (NO) o péptidos natriuréticos, en respuestas intracelulares coordinadas, afectando fundamentalmente la relajación del músculo liso, la transducción visual y la neurotransmisión. A diferencia del **AMP cíclico (cAMP)**, que es el segundo mensajero más estudiado y generalizado, el cGMP tiende a mediar respuestas más localizadas y especializadas, aunque existe una compleja interacción y regulación cruzada entre ambas vías de señalización.

La concentración intracelular de cGMP es estrictamente regulada, lo que subraya su papel esencial en la homeostasis celular. El mantenimiento de niveles apropiados depende de un equilibrio dinámico entre su síntesis, mediada por las diversas formas de la **guanilato ciclasa (GC)**, y su degradación, llevada a cabo por las **fosfodiesterasas (PDEs)** específicas de nucleótidos cíclicos. Cualquier desequilibrio en este sistema de síntesis y degradación puede tener profundas implicaciones fisiopatológicas, manifestándose en condiciones que van desde la hipertensión hasta trastornos visuales o disfunción eréctil. La señalización por cGMP representa, por lo tanto, una de las vías fundamentales para el control de procesos celulares rápidos y reversibles, permitiendo a las células adaptarse rápidamente a los cambios en su microambiente.

La principal función efectora del cGMP es la activación de la **proteína quinasa G (PKG)**, también conocida como proteína quinasa dependiente de cGMP. Una vez activada, la PKG procede a fosforilar proteínas diana específicas en serina y treonina, alterando así su actividad funcional. Sin embargo, el cGMP también puede ejercer sus efectos de manera independiente de la PKG, por ejemplo, uniéndose directamente a canales iónicos específicos o a ciertas fosfodiesterasas, modulando su actividad. Esta diversidad de mecanismos de acción le confiere al cGMP una versatilidad considerable como molécula de señalización, permitiéndole participar en la modulación de la excitabilidad celular, la permeabilidad iónica y la expresión génica, lo que explica su ubicuidad en tejidos altamente especializados como el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y los fotorreceptores retinianos.

2. Biosíntesis y Regulación Enzimática

La síntesis de cGMP es catalizada por la familia de enzimas conocida como **guanilato ciclasa**. Existen dos tipos principales de GC, clasificadas según su localización y mecanismo de activación: la guanilato ciclasa soluble (GCs) y la guanilato ciclasa unida a membrana (GCm). La GCs se encuentra principalmente en el citosol y es el receptor primario del **óxido nítrico (NO)**. El NO, una molécula gaseosa lipofílica y altamente difusible, se une al grupo hemo de la GCs, causando un cambio conformacional que incrementa drásticamente la actividad catalítica de la enzima, llevando a la rápida conversión de GTP en cGMP. Este mecanismo es fundamental en la señalización paracrina, especialmente en el sistema vascular, donde el NO liberado por las células endoteliales induce la relajación del músculo liso vascular.

Por otro lado, las GCm, también conocidas como receptores de péptidos natriuréticos, son proteínas transmembrana que actúan como receptores para hormonas peptídicas específicas. Los principales subtipos incluyen GC-A, que es el receptor del péptido natriurético atrial (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP), y GC-B, que es el receptor del péptido natriurético tipo C (CNP). Cuando estos péptidos se unen al dominio extracelular de la GCm, activan el dominio catalítico intracelular, aumentando la síntesis de cGMP. Este sistema es crucial en la regulación del equilibrio hídrico y electrolítico, así como en la modulación de la presión arterial. La activación de la GCm es un mecanismo típicamente más lento y sostenido en comparación con la respuesta transitoria y rápida mediada por el NO en la GCs.

La terminación de la señalización del cGMP es tan crítica como su iniciación y está mediada por las **fosfodiesterasas (PDEs)**, que hidrolizan el cGMP a GMP lineal inactivo. La especificidad de las PDEs es crucial para la compartimentalización de la señalización. Aunque existen múltiples familias de PDEs, la **PDE5** es particularmente relevante para la vía del cGMP, ya que es altamente específica para este nucleótido cíclico y se encuentra abundantemente en el músculo liso vascular y el cuerpo cavernoso. La inhibición de la PDE5, como se verá más adelante, constituye un objetivo farmacológico importante. Otras PDEs, como la PDE2 y la PDE3, también pueden hidrolizar cGMP, pero su especificidad puede extenderse al cAMP, lo que introduce un punto de regulación cruzada entre las dos principales vías de segundos mensajeros.

3. Mecanismo de Acción y Proteínas Diana

El principal efector molecular del cGMP en la mayoría de las células es la **proteína quinasa G (PKG)**. La PKG existe principalmente en dos isoformas, PKG-I y PKG-II, que difieren en su distribución tisular y mecanismos de localización subcelular. Ambas isoformas son dímeros compuestos por subunidades reguladoras y catalíticas. En su estado inactivo, las subunidades catalíticas están inhibidas por las subunidades reguladoras. Cuando el cGMP se une a los sitios de unión específicos en las subunidades reguladoras, induce un cambio conformacional que libera

la actividad catalítica de la quinasa, permitiéndole fosforilar residuos de serina y treonina en sus proteínas diana. Esta fosforilación es el mecanismo molecular que traduce el aumento de cGMP en una respuesta funcional.

La fosforilación mediada por PKG tiene consecuencias diversas dependiendo del tejido. En las células del músculo liso, la PKG fosforila múltiples sustratos que conducen a la relajación. Uno de los sustratos clave es la **fosfatasa de cadena ligera de miosina (MLCP)**. La activación de MLCP, o la inhibición de la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), reduce la fosforilación de la cadena ligera de miosina, lo que disminuye la interacción actina-miosina y, en última instancia, causa la vasodilatación. Además, la PKG puede modular directamente la actividad de canales iónicos. Por ejemplo, puede activar canales de potasio dependientes de calcio (Kca), lo que resulta en la hiperpolarización de la membrana celular y una disminución en la entrada de calcio, un factor clave en la contracción muscular.

Es importante destacar que el cGMP también tiene funciones independientes de la PKG. En los **fotorreceptores retinianos**, el cGMP actúa directamente sobre los canales iónicos. En la oscuridad, altos niveles de cGMP mantienen abiertos los canales catiónicos regulados por nucleótidos cíclicos (CNG), permitiendo la entrada de iones de sodio y calcio, lo que mantiene la célula despolarizada. La exposición a la luz activa una cascada que reduce drásticamente los niveles de cGMP, lo que resulta en el cierre de estos canales CNG, la hiperpolarización de la célula y, finalmente, la transducción de la señal visual. Este es un ejemplo paradigmático de cómo el cGMP actúa como un interruptor de encendido/apagado en respuesta a estímulos externos, sin requerir la intervención directa de la PKG como efector primario.

4. Función en la Homeostasis Vasular y Relajación del Músculo Liso

La señalización de cGMP es el mecanismo regulador central de la vasodilatación y la homeostasis de la presión arterial. Esta función está íntimamente ligada a la acción del **óxido nítrico (NO)**, el cual es liberado por el endotelio vascular en respuesta a estímulos de cizallamiento o agentes vasoactivos como la bradicinina. El NO difunde rápidamente hacia las células subyacentes del músculo liso vascular, donde activa la GCs, disparando un aumento en la producción de cGMP. Este aumento de cGMP, a su vez, activa la PKG-I, que inicia la compleja cascada de relajación muscular descrita anteriormente, resultando en la dilatación del vaso sanguíneo y la disminución de la resistencia vascular periférica.

La relevancia del cGMP en el sistema cardiovascular se extiende más allá de la simple vasodilatación. La PKG, activada por cGMP, también ejerce efectos antiproliferativos y antiagregantes plaquetarios. Al inhibir la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular, el cGMP ayuda a prevenir el desarrollo de aterosclerosis y la reestenosis después de una lesión vascular. Además, en las plaquetas, el aumento de cGMP mediado por NO reduce la

capacidad de agregación plaquetaria, contribuyendo a la fluidez sanguínea y previniendo la formación de trombos. Esta función dual--vasodilatación y protección antitrombótica--confirma al cGMP como un factor protector cardiovascular clave.

Por otro lado, la vía mediada por los **péptidos natriuréticos (PN)**, que activan la GCm, desempeña un papel crucial en la regulación del volumen sanguíneo y la presión arterial a largo plazo. El ANP y el BNP son liberados por el corazón en respuesta al aumento de la tensión de la pared atrial o ventricular (indicativo de sobrecarga de volumen). Estos péptidos actúan sobre los riñones y los vasos sanguíneos. En el riñón, el aumento de cGMP estimula la natriuresis y la diuresis, promoviendo la excreción de sodio y agua, lo que reduce el volumen plasmático. En los vasos, causan vasodilatación. Este eje de señalización cGMP/PN es un contrapeso fisiológico al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), trabajando para disminuir la presión arterial y aliviar la sobrecarga de volumen.

5. Función en la Señalización Neuronal y Transducción Sensorial

En el sistema nervioso central (SNC), el cGMP actúa como un neuromodulador importante, participando en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Al igual que en el sistema vascular, el NO es un mensajero clave. El NO producido en las neuronas puede difundir y actuar sobre neuronas adyacentes, activando la GCs y aumentando los niveles de cGMP. Este aumento modula la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad neuronal. La PKG activada por cGMP en las neuronas puede fosforilar canales iónicos y receptores de neurotransmisores, ajustando la fuerza de la conexión sináptica. Esta vía ha sido implicada en procesos de potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD), mecanismos fundamentales de la memoria.

Sin embargo, el papel más distintivo y estudiado del cGMP en la transducción sensorial ocurre en el sistema visual. Como se mencionó anteriormente, en los bastones y conos de la retina, el cGMP es el mensajero que mantiene la célula activada en la oscuridad. La llegada de un fotón es detectada por la rodopsina, que activa la proteína G transducina. La transducina, a su vez, activa una **fosfodiesterasa específica de cGMP (PDE6)**. La PDE6 hidroliza rápidamente el cGMP, haciendo que su concentración caiga dramáticamente. Esta caída es la señal que cierra los canales CNG, hiperpolariza el fotorreceptor y transmite la información visual al cerebro. La extrema sensibilidad de este sistema se debe a la amplificación de la señal: una sola molécula de rodopsina activada puede llevar a la hidrólisis de miles de moléculas de cGMP.

Cualquier defecto en las enzimas que regulan el cGMP en la retina puede llevar a graves patologías. Las mutaciones en la PDE6, por ejemplo, son una causa conocida de ciertas formas de ceguera nocturna o retinosis pigmentaria. Estos trastornos ilustran cómo la regulación precisa de los niveles de cGMP es indispensable para la función sensorial. Además, el cGMP también desempeña un papel en otros sistemas sensoriales, aunque menos caracterizado, incluyendo la

modulación de la audición y la función olfativa, aunque la vía del cAMP tiende a ser dominante en estos últimos contextos.

6. Relevancia Farmacológica y Aplicaciones Clínicas

La vía de señalización del cGMP ha demostrado ser un objetivo farmacológico sumamente exitoso, principalmente a través de la modulación de las fosfodiesterasas (PDEs). El ejemplo más notable es el uso de inhibidores de la **fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)**, como el **Sildenafil** (Viagra), Tadalafil (Cialis) y Vardenafil. Estos fármacos actúan bloqueando la degradación del cGMP en tejidos específicos, lo que prolonga la acción del cGMP endógeno. En el contexto de la disfunción eréctil, la estimulación sexual resulta en la liberación de NO, que aumenta el cGMP en el cuerpo cavernoso. La inhibición de la PDE5 mantiene estos niveles elevados de cGMP, promoviendo una relajación sostenida del músculo liso y, por ende, una erección mejorada.

Más allá de la disfunción eréctil, los inhibidores de la PDE5 se utilizan eficazmente para tratar la **hipertensión arterial pulmonar (HAP)**. En esta condición, la vasoconstricción anormal de las arterias pulmonares eleva la presión en el circuito pulmonar. Al inhibir la PDE5, se incrementan los niveles de cGMP en las células del músculo liso pulmonar, promoviendo la vasodilatación y reduciendo la presión arterial pulmonar. Este tratamiento mejora significativamente la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con HAP, destacando la versatilidad terapéutica de la modulación del cGMP. La investigación actual también explora el potencial de los inhibidores de la PDE5 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y ciertas enfermedades neurodegenerativas.

Una estrategia farmacológica más reciente se centra en los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs). Los fármacos como el **Riociguat** son activadores directos de la GCs, actuando de forma sinérgica o independiente del NO. Estos medicamentos son particularmente útiles en pacientes donde la producción o biodisponibilidad de NO está comprometida, como en la HAP asociada a la tromboembolia crónica. Al aumentar directamente la síntesis de cGMP, estos fármacos restablecen la señalización vasodilatadora. El desarrollo de moduladores de la vía cGMP continúa siendo un área de intensa investigación, buscando compuestos que puedan dirigirse a isoformas específicas de PKG o GCm para tratar patologías localizadas con mayor precisión y menos efectos secundarios sistémicos.

7. Regulación y Comunicación con el AMPc

Aunque el cGMP y el **AMP cíclico (cAMP)** son segundos mensajeros distintos, sus vías de señalización no operan de forma aislada; existe una compleja y crítica regulación cruzada, o *crosstalk*, que permite una integración fina de las respuestas celulares. Esta interacción se produce principalmente a nivel de las fosfodiesterasas y, en menor medida, a través de la

activación de las quinasas. Algunas PDEs, como la PDE2 y la PDE3, tienen la capacidad de hidrolizar tanto cGMP como cAMP. Específicamente, la PDE2 es activada por el cGMP, pero hidroliza preferentemente el cAMP. Esto significa que un aumento en los niveles de cGMP puede paradójicamente conducir a una disminución en los niveles de cAMP, sirviendo como un mecanismo de atenuación de la señalización del cAMP.

La interacción a través de la PDE3 es inversa: esta enzima hidroliza preferentemente el cAMP, pero el cGMP puede actuar como un inhibidor competitivo de la PDE3. Por lo tanto, el aumento de cGMP puede inhibir la degradación de cAMP, potenciando las respuestas mediadas por cAMP. Esta intrincada red de regulación cruzada permite a las células integrar señales de diferentes receptores y producir respuestas celulares matizadas que no serían posibles si las vías operaran de forma completamente independiente. Por ejemplo, en el corazón, la activación de la vía del cGMP por péptidos natriuréticos puede atenuar la señalización adrenérgica (mediada por cAMP) al reducir la actividad de la PDE3.

Además de las PDEs, la PKG activada por cGMP puede fosforilar y modular componentes de la vía del cAMP, incluyendo canales iónicos y receptores. Esta capacidad de la PKG para influir en la actividad de la PKA (la quinasa dependiente de cAMP) subraya la jerarquía de señalización. La comprensión de esta comunicación bidireccional es fundamental para el desarrollo de terapias combinadas. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca, la modulación simultánea de ambas vías puede ofrecer un control más robusto y equilibrado de la función cardiovascular que la intervención en una sola vía.

8. Implicaciones Fisiopatológicas

La disfunción en la señalización del cGMP está implicada en una amplia gama de patologías humanas, particularmente aquellas relacionadas con la función vascular y la proliferación celular. Una reducción en la biodisponibilidad del NO, o una disminución en la actividad de las GCs, conduce a una menor producción de cGMP, lo que resulta en una señalización vasodilatadora deficiente. Este déficit es un sello distintivo de la **disfunción endotelial**, una condición subyacente a la aterosclerosis, la hipertensión esencial y la diabetes mellitus. En estos estados, la incapacidad de los vasos sanguíneos para relajarse adecuadamente aumenta la resistencia vascular y el riesgo de eventos cardiovasculares.

Además de la disfunción endotelial, la señalización anormal de cGMP juega un papel en la patogénesis de la **insuficiencia cardíaca**. Aunque los péptidos natriuréticos (que aumentan el cGMP) se liberan en exceso como mecanismo compensatorio en la insuficiencia cardíaca, la sensibilidad de los receptores a estos péptidos puede disminuir con el tiempo. La restauración de la señalización de cGMP, ya sea mediante inhibidores de PDE o activadores de GC, se ha convertido en una estrategia clave para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos

pacientes, al reducir la poscarga y el remodelado cardíaco adverso.

Finalmente, se ha observado que la desregulación del cGMP contribuye a ciertos tipos de cáncer, ya que la vía influye en la proliferación celular y la apoptosis. Por ejemplo, en algunos tumores, la expresión aberrante de PDEs puede llevar a una disminución inadecuada de cGMP, afectando las tasas de crecimiento. Inversamente, en otros contextos, la sobreexpresión de GCm puede promover la proliferación. La comprensión detallada de cómo el cGMP modula el ciclo celular en diferentes tejidos malignos abre nuevas avenidas para la oncología, sugiriendo que la manipulación selectiva de las PDEs o las GCs podría servir como una terapia dirigida para restaurar los mecanismos de control proliferativo.

9. Lecturas Adicionales

[Guanosín monofosfato cíclico \(cGMP\) - Wikipedia](#)

[Guanylate Cyclase - Wikipedia](#)

[Phosphodiesterase 5 Inhibitor - Wikipedia](#)

[Nitric Oxide and cGMP Signaling Pathway - NCBI Bookshelf](#)