

Artículo de Revisión

## Rol protagónico de la Angiotensina II en la respuesta neuroendocrina ante el estrés

Protagonistic role of Angiotensin II in neuroendocrine response to stress

Medina Suárez Iraima C.<sup>1\*</sup>, Matheus Cortéz Nyurky J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en Ciencias Funcionales “Dr. Haity Moussatché”. Departamento de Ciencias Básicas. Decanato de Ciencias Veterinarias. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto (Lara, Venezuela). Telf. 0251-2592422. e-mail: iraimamedina@ucla.edu.ve, nyurkym@ucla.edu.ve

### RESUMEN

Las evidencias indican que tanto los sistemas de Angiotensina central como periférica coordinan las respuestas adaptativas del organismo ante la presencia de los estímulos estresores, bajo esta condición se incrementa la secreción de la hormona Angiotensina II con la activación de sus receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Los receptores AT<sub>1</sub> son los responsables de la respuesta al estrés e inducen la liberación de cortisol vía CRH hipotalámica, así como la secreción de vasopresina y la estimulación simpática; con incremento de las catecolaminas circulantes, originando un aumento de la actividad presora. La Angiotensina II participa en la facilitación de la transmisión noradrenérgica. Se ha sugerido que la respuesta simpática ante el estrés requiere la integridad del sistema Renina – Angiotensina y el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> disminuye significativamente la respuesta hormonal y simpática ante la presencia de estímulos estresores, estas evidencias indican que la Angiotensina II cumple un rol regulatorio en individuos bajo condiciones determinantes de estrés.

**Palabras Clave:** Angiotensina II, rol regulatorio, estrés

### ABSTRACT

The evidences indicate that both the central and peripheral Angiotensin systems coordinate the adaptive responses of the organism in the presence of stressors, under this condition the secretion of the hormone Angiotensin II is increased with the activation of its AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors. AT<sub>1</sub> receptors are responsible for the stress response and induce cortisol release via the hypothalamic CRH, as well as vasopressin secretion and sympathetic stimulation; with an increase in circulating catecholamines, causing an increase in pressor activity. Angiotensin II is involved in facilitating noradrenergic transmission. It has been suggested that the sympathetic response to stress requires the integrity of the Renin-Angiotensin system and the blockage of AT<sub>1</sub> receptors affected by the hormonal and sympathetic response in the presence of stressors; these evidences indicate that Angiotensin II plays a regulatory role in individuals under stressful conditions.

**Key words:** Angiotensin II, regulatory role, stress.

Recibido: 02-05-2020

Aceptado: 13-06-2020

## INTRODUCCIÓN

Ésta revisión se centra en describir las evidencias que indican que la Angiotensina II (Ang II) periférica y central poseen una función regulatoria en las respuestas que se manifiestan en los mamíferos sometidos a situaciones estresantes. Respuestas que dependen del tipo de estresor y la duración del estrés. Esta función de la Ang II ocurre por estimulación de los receptores AT<sub>1</sub> los cuales se han localizado en áreas integradoras del sistema nervioso central (SNC), encargadas de la respuesta de un organismo, ante estímulos estresantes. Asimismo, ha sido demostrado que el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> disminuye significativamente la respuesta hormonal y simpática ante la presencia de estímulos estresores, proveyendo fuertes evidencias que indican el rol regulatorio de la Ang II en individuos bajo condiciones determinantes de estrés.

### Estrés. Tipos de estrés.

Hace más de medio siglo *Hans Selye* definió ante la OMS el concepto de *estrés*, como la respuesta no específica del organismo ante cualquier demanda del exterior. En efecto, en el organismo la vida existe gracias a la presencia de un complejo equilibrio dinámico conocido como homeostasis, el cual se encuentra en constante cambio debido a fuerzas adversas intrínsecas o extrínsecas, los *estresores* [1].

Actualmente se conoce que existe una respuesta ante el estrés que consiste en cambios fisiológicos o cambios de conducta; representado por un patrón de respuestas específicas ante las circunstancias presentadas. Estos distintos patrones mostrados, tanto los fisiológicos como los conductuales, son el resultado ante la exposición de diferentes estresores y que han sido referidos como una respuesta “firma” o “huella” [2].

Basado en estas respuestas, los estresores han sido clasificado en dos grupos: los estresores de naturaleza física y los estresores de naturaleza psicológica [2]. Los estresores físicos son denominados interoceptivos [3], o fisiológicos y generan una respuesta ante el estrés debido a una perturbación de la homeostasis, el individuo no necesariamente tiene que estar consciente del estímulo agresor para que se inicie una respuesta

[2]. En contraste, los estresores psicológicos, conocidos como neurotrópicos, emocional, exteroceptivo, neurogénico y mental, pueden ser considerados como una amenaza a la homeostasis con un disturbio del estado emocional de un individuo. La exposición a éste tipo de estrés condiciona a una respuesta que se inicia una vez que el SNC asocia los últimos eventos, uno de los cuales es usualmente el sobresaliente. Un individuo necesita estar consciente para que un estresor psicológico produzca alguna reacción, una posible excepción se puede dar cuando el individuo duerme, momento en el cual un sueño puede actuar como el estresor [3].

Bajo la exposición de un estresor psicológico el individuo exhibe varias respuestas fisiológicas y de comportamiento, en parte debido a los cambios del SNC. Estas respuestas incluyen entre otras, un incremento de la actividad nerviosa simpática renal, incremento de la concentración de catecolaminas plasmáticas, de la frecuencia respiratoria, cardíaca, resistencia periférica arterial y en consecuencia un incremento de la presión arterial y del catabolismo [4]. Se ha demostrado que el sistema nervioso simpático es el que predominantemente regula la respuesta cardiovascular frente a un estresor psicológico. Ante la presencia de una condición de estrés, un animal puede vocalizar y/o defecar y cambiar la temperatura corporal [5].

### Respuesta Orgánica al Estrés.

Las respuestas a los estímulos estresantes del medio ambiente y las experiencias adversas, involucran la activación de vías complejas en el SNC, que incluyen desde la percepción del estrés hasta respuestas conductuales, autonómicas y endocrinas que desencadenan el incremento de las actividades de diversos sistemas fisiológicos que inducen la pérdida de la homeostasis [6]. Las estaciones del control central del sistema al estrés están localizadas en el hipotálamo y el tallo cerebral e incluyen: 1) las neuronas neurosecretoras parvocelulares en el núcleo paraventricular que sintetizan y secretan la neurohormona liberadora corticotropina (CRH), 2) las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo que liberan vasopresina y 3) las neuronas del locus coeruleus (LC) del sistema simpático central. Por otra parte,

el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, junto con el sistema eferente simpático adrenomedular, representan en conjunto el órgano efector, los cuales vía estimulación cerebral influyen en todos los órganos del cuerpo ante la exposición de un estímulo estresor [7].

Ahora bien, el hipotálamo a través de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) controla la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la hipófisis anterior, la cual estimula la secreción desde la corteza suprarrenal de los glucocorticoides, como el cortisol. A pesar de que el principal estímulo hipotalámico del eje hipofisiario-suprarrenal es la CRH, la vasopresina (VP) actúa como un potente factor sinérgico de la CRH, durante situaciones no estresantes, tanto la CRH como la VP son secretadas al sistema portal hipofisiario de una forma circadiana y pulsátil con una frecuencia de dos a tres episodios por hora [8].

En situaciones de reposo, la amplitud de los pulsos secretorios aumenta temprano en la mañana resultando en el aumento de la secreción de ACTH y cortisol en la circulación general. Estas variaciones diurnas pueden ser perturbadas e interrumpidas por el estrés [9].

Durante el estrés agudo, la amplitud de los pulsos de secreción de la CRH y de la VP incrementa, en consecuencia estas hormonas aumentan notoriamente en la circulación portal hipofisiaria, lo cual conlleva a un incremento significativo de la ACTH y del cortisol circulante [8-9]. Dependiendo del tipo de estrés, otros factores tales como la Ang II, las citoquinas: Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) son secretados y pueden actuar sobre los componentes del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal potenciando su actividad [10]. Los glucocorticoides son el principal efector del eje HPA y participan en el control de la homeostasis del organismo en respuesta al estrés [9].

En resumen, el hipotálamo y el tallo cerebral están postulados como los sitios de integración de las señales evocadas por el estrés y la respuesta fisiológica. Adicionalmente, factores neuroendocrinos como las catecolaminas, la hormona liberadora de corticotropina, la serotonina, las endotelinas, la VP y la Ang II, actúan en los circuitos centrales mediando las respuestas de estrés. Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen en la

activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales, permanecen sin aclarar.

Existen algunas situaciones excepcionales en las cuales se producen graves amenazas para la integridad de un individuo que está sujeto a la estimulación de agentes estresores y pueden ser muy intensos, siendo estos estresores considerables como para afectar la salud del individuo. La persistencia en un individuo a agentes estresantes durante meses o más aún años, produce enfermedades de carácter más permanente, con mayor importancia y también de mayor gravedad. Esta persistencia en ocasiones produce alteraciones de órganos vitales, e incluso pueden contribuir a la patogénesis de muchas enfermedades, entre ellas las cardiovasculares. El estrés y la hipertensión arterial se encuentran muy relacionados, los incrementos transitorios de la presión arterial que se inducen debido a una situación de estrés pueden convertirse en permanentes al relacionarse a factores ambientales, psicológicos, o genéticos [11].

### **Sistema de la Angiotensina II y el Estrés.**

Como fue mencionado anteriormente, existen una serie de factores neuroendocrinos que actúan en los circuitos centrales mediando las respuestas de estrés. Dentro de estos factores se destaca la Ang II cuyas evidencias indican que es la mayor hormona del estrés, sin embargo, usualmente no es considerada con un papel protagónico en ésta función, sino que solo se le atribuye su importancia en la regulación de la presión arterial y en la función renal.

Saavedra et al., con el fin de establecer el papel de la Ang II periférica y central en la respuesta del organismo ante el estrés, caracterizó la localización de sus receptores en el SNC, estudiando la expresión de los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub> bajo condiciones de estrés, y de igual forma, determinaron la respuesta de modelos animales estresados bajo condiciones de bloqueo de estos receptores [12].

Uno de los sistemas más importantes que participa en la regulación de la presión arterial es el sistema renina-angiotensina (SRA), a través de su efector, la Ang II. Ésta es una hormona de naturaleza proteica (octapéptido) inicialmente descrita como una hormona periférica. La Ang II circulante ejerce una gran variedad de efectos fisiológicos, promueve directamente la

vasoconstricción del músculo liso de las arteriolas, causa un efecto inotrópico positivo, y afecta la función ventricular izquierda. Es por ello que cumple un papel preponderante en la regulación de la presión arterial. [13]. También contribuye al incremento del volumen plasmático, al inducir la liberación de las hormonas como la aldosterona y vasopresina, que facilitan la retención renal de agua, sodio, y el incremento de la ingesta de agua. El SRA interacciona con otros sistemas y en particular con el sistema nervioso autónomo simpático a través de la estimulación del receptor  $AT_1$  ubicado en la fibra presináptica, para facilitar la liberación de la noradrenalina e inhibición de su recaptación con lo que incrementa la resistencia periférica arteriolar, al permanecer más tiempo actuando en el espacio intersináptico unido a los receptores adrenérgicos post sinápticos [14].

La Ang II es producida a nivel sistémico gracias a la acción de una aspartil proteasa, la renina, la cual escinde al angiotensinógeno hepático para producir el decapeptido angiotensina I, que a nivel del endotelio pulmonar y gracias a la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), una dipeptidilcarboxipeptidasa, es convertida a un octapéptido, la Ang II, que representa el componente fisiológicamente más activo del SRA [15]. Al inicio el SRA fue descrito como un sistema circulante, sin embargo, muchos de sus componentes están localizados en los tejidos, indicando la existencia de un sistema SRA tisular. La ACE existe en el plasma, en el intersticio e intracelularmente. En los tejidos, ACE está presente en la mayoría de los órganos, incluyendo el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, las glándulas suprarrenales, el riñón, el hígado y los órganos reproductivos. Se ha demostrado que todos los componentes del SRA, excepto la renina son producidos en la vasculatura [16].

En el cerebro se encuentran presentes todos los componentes del SRA, tales como el angiotensinógeno, la renina, la ACE y la Ang II. Sin embargo, estudios realizados para dilucidar su localización revelan que todos los componentes no se encuentran en una única célula del cerebro, se ha postulado que la producción de la Ang II en el cerebro a través del sistema clásico de SRA, requiere de la interacción de múltiples células, lo cual hace que este sistema sea complejo e ineficiente. Es necesario buscar una hipótesis alternativa que explique como el cerebro produce Ang II y como el péptido estimula a sus receptores a concentraciones fisiológicas. Una posible explicación es que el cerebro posee mecanismos enzimáticos alternativos para sintetizar Ang II,

distintos a los encontrados en el SRA clásico. Sin embargo, esto aún no está claro pero sí es razonable cuando se refiere al cerebro describirlo como el sistema Ang II, más que SRA [14].

La Ang II ejerce su acción biológica a través del acoplamiento a dos subtipos de receptores: el  $AT_1$  y el  $AT_2$ ; ambos poseen una afinidad similar por la Ang II, pero son clasificados en dos tipos sobre la base de su afinidad selectiva a varios ligandos no peptídicos. Ambos tipos de receptores pertenecen a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembranales, acoplados a proteína G (GPCR) [17].

Es bien conocido que el receptor  $AT_1$  media casi todas las acciones fisiológicas de la Ang II, en el sistema cardiovascular, endocrino, renal, hepático y en el cerebro, a diferencia de los receptores  $AT_2$  que poseen relevancia fisiológica mayoritariamente en el feto. Las acciones de los  $AT_1$  incluyen la regulación de la presión arterial, el balance hídrico y de electrolitos, la secreción hormonal de aldosterona y vasopresina, contracción del músculo liso en las arteriolas, estimulación de la esteroidogénesis en glándulas suprarrenales y la secreción de la aldosterona. En el sistema nervioso, media la activación neuronal, la neurosecreción y el transporte iónico [18]. El acoplamiento del receptor  $AT_1$  con la Ang II no sólo activa la cascada de señalización con la proteína Gq, que media el calcio y la proteína quinasa C, si no también activa cascadas de señalización que se extienden hasta el núcleo. Estas vías de señalización regulan la transcripción de genes y expresión de proteínas que controlan respuestas de crecimiento y proliferación celular en varios tejidos blancos de la Ang II [17].

En la rata y el ratón se han descrito dos subtipos de receptor  $AT_1$ , el  $AT_{1a}$  y el  $AT_{1b}$ , los cuales poseen un 95% de similitud en su secuencia de aminoácidos [12]. Estos dos subtipos de receptores también son similares en cuanto a su unión por el ligando y en sus propiedades de activación, pero difieren en su distribución tisular, estructura genómica y por su regulación transcripcional [24].

Existen evidencias neuroanatómicas, fisiológicas y farmacológicas, que sustentan el papel de la Ang II en el estrés. En efecto, mediante el uso de técnicas autoradiográficas para la localización de los receptores de la Ang II, del uso de anticuerpos específicos para detectar la presencia de Ang II, y de métodos electrofisiológicos para determinar la respuesta de

las neuronas ante la Ang II localizadas en ciertas áreas del cerebro, es ahora posible demostrar las vías que utiliza este octapéptido en el cerebro que contribuyen a regular la reacción ante el estrés. Así, los receptores AT<sub>1</sub> están expresados en los órganos circunventriculares, fuera de la barrera hematoencefálica, que incluyen al órgano subfornical (OSF), órgano vasculoso, la lámina terminal y la eminencia media. También se encuentran dentro de la barrera hematoencefálica en los NPV y supraóptico del hipotálamo, el núcleo amigdaloides, el núcleo septal, el hipocampo y el núcleo del tracto solitario; en estas áreas, los receptores son del tipo AT<sub>1</sub> [12]. Los receptores AT<sub>1</sub> también están expresados en la hipófisis y las glándulas suprarrenales [19]. En los roedores, los receptores AT<sub>1</sub> que están concentrados en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal son del subtipo AT<sub>1a</sub>. Una excepción es la corteza suprarrenal, donde se expresan ambos subtipos de receptores AT<sub>1a</sub> y AT<sub>1b</sub>. En la glándula hipófisis en los roedores no estresados, se expresan los receptores AT<sub>1b</sub> [20].

Existen vías que conectan las neuronas fuera de la barrera hematoencefálica del OSF con las neuronas magnocelular y parvocelular del NPV dentro de la barrera hematoencefálica, y a su vez desde las neuronas en el NPV extienden proyecciones de Ang II a la médula espinal [21]. Las evidencias confirman que la Ang II es un neuro transmisor endógeno en este circuito, ya que la Ang II no puede atravesar la barrera hematoencefálica, otra evidencia reportada a través de la aplicación de inmunocitoquímica, ha confirmado la presencia del péptido y del receptor AT<sub>1</sub> en el tronco del encéfalo, hipotálamo y estructuras límbicas y finalmente, por la determinación experimental de la capacidad de la Ang II para estimular áreas neuronales en el OSF y en el NPV [22].

La estimulación de los receptores de Ang II en el cerebro evoca muchas respuestas coordinadas, autónomas, endocrinas y conductuales. Estas respuestas incluyen un incremento en la presión arterial e ingesta de agua, estimulación de natriuresis y el apetito por la sal, la secreción de vasopresina, oxitocina, adrenocorticotropina y otras hormonas pituitarias y una interacción con las catecolaminas cerebrales. Se sabe que las altas concentraciones de Ang II durante el estrés, estimulan los receptores AT<sub>1</sub> en los órganos circunventriculares [12], aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la retención de líquidos corporales [23].

A su vez, se ha propuesto que la Ang II circulante es una importante hormona durante situaciones de estrés. En efecto, la secreción de renina, y en consecuencia, los niveles circulantes de Ang II están incrementados tanto en el estrés agudo como crónico. El estrés aumenta los niveles circulantes de Ang II debido a un incremento de la secreción de renina a través de la estimulación simpática por medio de la activación del receptor adrenérgico. Además, la presencia de receptores de Ang II y de inmunoreactividad para Ang II en regiones relacionadas con la respuesta al estrés tanto en el SNC como periférico, sugiere un papel de la Ang II en las respuestas neuroendocrinas y autonómicas al mismo [24].

Modelos de estrés como la inmovilización forzada y aislamiento, incrementan la expresión de receptores AT<sub>1</sub> en áreas cerebrales cruciales para el control central de la reacción al estrés, tales como el NPV del hipotálamo, la adenohipofisis y la médula suprarrenal [14]. Estos hallazgos indican que los receptores AT<sub>1</sub> median la regulación de la reacción al estrés a través de la Ang II. Más aún, la Ang II ejerce sus efectos no sólo mediante su interacción con los receptores AT<sub>1</sub> postsinápticos, sino también vía los receptores AT<sub>1</sub> presinápticos; estos últimos se sabe que amplifican la liberación de norepinefrina de los terminales nerviosos simpáticos e impiden su recaptación [11].

Por otra parte, la Ang II también estimula la capacidad de síntesis de catecolaminas e incluso a sus catalizadores biosintéticos como la enzima tirosina hidroxilasa, paso limitante en la producción de estos neurotransmisores [24]. La Ang II tiene acceso a sus receptores presentes en las glándulas suprarrenales e hipófisis, y en áreas localizadas dentro de la barrera hematoencefálica como en el NPV del hipotálamo, donde se encuentran los grupos celulares productores de la CRH. La estimulación de los receptores AT<sub>1</sub> en el NPV por la Ang II incrementa la formación y secreción de la CRH, quien estimula la producción y secreción de la ACTH en la hipófisis anterior. La ACTH liberada a la circulación, promueve la producción y secreción del cortisol en la corteza suprarrenal [15]. De igual forma, la expresión de los receptores en la zona glomerulosa y en la médula de la glándula suprarrenal e hipófisis anterior están aumentadas durante el estrés por aislamiento, aunque estos cambios son dependientes del tipo y duración del estresor [25]. La evidencia indica que durante el estrés existe una participación del SRA tanto periférico como

central, y que los cambios de estimulación de los receptores de Ang II periféricos y centrales, por la Ang II circulante o central puede jugar un papel preponderante en la integración de las respuestas fisiológicas ante el estrés.

La Ang II también posee efectos directos sobre la función de la glándula suprarrenal, estimulando la secreción de aldosterona en la zona glomerulosa y la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal durante el estrés agudo [14].

La Ang II participa en la facilitación de la transmisión noradrenérgica por lo que podría tener un papel en la respuesta cardiovascular inducida por el estrés, empleando un modelo experimental de estrés agudo inducido por el estímulo eléctrico plantar (EEP), el cual produce la activación del eje simpático - suprarrenal y por consiguiente un incremento de la presión arterial, se demostró que la acción presora inducida por el EEP parece estar mediada en parte por el SRA, específicamente a través del receptor  $AT_1$ , ya que el uso del losartan, captopril o del eprosartan disminuye significativamente la respuesta presora a la estimulación simpática. Esta acción parece depender de la reducción de la resistencia periférica ya que la frecuencia cardiaca no se vio afectada [11, 26, 27]. Efectos similares se observaron en ratas conscientes, donde el tratamiento a largo plazo con candesartan previno la respuesta simpatoadrenal y hormonal, así como el incremento de las catecolaminas urinarias inducidas por el estrés agudo [25] y en ratas hipertensas en las cuales el SRA se encuentra activado [28]. Estos hallazgos parecen indicar que en condiciones en las que el SRA se encuentra activado, como es el caso durante el EEP [27], la vasoconstricción adrenérgica se encuentra intensificada por la Ang endógena en condiciones en las cuales el SRA está activado, por ejemplo durante la estenosis aguda de la arteria renal, la ingesta crónica de una dieta hiposódica y en condiciones que conduzcan a una pérdida de sodio. Por el contrario, en situaciones en las cuales hay una actividad plasmática baja de la renina, como ocurre en ratas con nefrectomía bilateral o con una dieta alta en sodio, la transmisión simpática se encuentra disminuida. Estos resultados sugieren que condiciones que aumenten o disminuyan la actividad del SRA afectan la función del sistema nervioso simpático [27].

Ante la presencia de un estresor, la estimulación del receptor  $AT_1$  incrementa la

concentración de cortisol vía CRH, ACTH [29]. Igualmente, el incremento de la secreción de corticosterona durante el estrés incrementa la expresión del receptor  $AT_1$  en el NPV a través de la estimulación de los promotores de región nuclear por parte de los glucocorticoides. Durante el estrés, los glucocorticoides no sólo son capaces de estimular la expresión del receptor  $AT_1$ , si no que ellos son necesarios para mantener la expresión basal del receptor  $AT_1$  [29].

En situación de estrés, en el cerebro la Ang II incrementa la actividad simpática central, con incremento de la transcripción de la tirosina hidroxilasa (TH), la enzima limitante en la síntesis de catecolaminas, en el locus coeruleus, el sitio de origen de la mayor inervación simpática del cerebro [7]. Este efecto contribuye con el incremento de catecolaminas adrenomedulares y de la liberación de catecolaminas simpáticas periféricas durante el estrés. En las ratas se ha observado que el receptor de Ang II en el locus coeruleusson del tipo  $AT_2$  y el receptor  $AT_2$  predomina en la médula suprarrenal [30], sugiriendo la participación de este tipo de receptor en la regulación de la estimulación simpática central y periférica durante el estrés [31]. Por otra parte, el NPV es rico en receptores  $AT_1$ , los cuales se proyectan al locus coeruleus, y la estimulación del receptor  $AT_1$  en la médula suprarrenal es suficiente como para producir liberación de las catecolaminas. Por esta razón, la participación relativa de los receptores  $AT_1$  y  $AT_2$  en la regulación de la reacción ante el estrés permanece como materia de discusión.

A fin de precisar el papel de la Ang II en el estrés, es necesario determinar el efecto del bloqueo de sus receptores. Estudios en donde se administró el cardesartan periféricamente por dos semanas en condiciones de estrés, se encontró una disminución significativa del receptor  $AT_1$ , no sólo en tejidos periféricos y órganos circunventriculares, sino que también en el NPV y en el núcleo del tracto solitario. También se ha determinado que la administración de cardesartan reduce la respuesta ante la ansiedad en ratas estresadas [32, 33].

Armando et al., (2001) mediante el uso de un modelo de estrés por aislamiento, en roedores, en el que la restricción del movimiento impide el acceso al territorio familiar, estudiaron el efecto de la administración de candesartan por 2 semanas [25]. Estos investigadores demostraron que un día de aislamiento, incrementó la expresión del receptor  $AT_1$  en el NPV, incrementó la ACTH de la

hipófisis, la corticosterona de la glándula suprarrenal, la aldosterona, las catecolaminas y la transcripción de la TH. El pretratamiento con candersantan bloqueó el receptor AT<sub>1</sub> y previno el incremento de la ACTH y de los corticoides y disminuyó la excreción urinaria de las catecolaminas y la expresión de la TH. Esta observación confirma que la Ang II y la estimulación de los receptores AT<sub>1</sub> son necesarias para la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal para la estimulación simpática ante el estrés [15].

Si bien es cierto que las evidencias indican la participación de la Ang II como la mayor hormona que evoca las respuestas en el organismo durante el estrés, aún falta mucho por estudiar, y no está claro aún si estos efectos sobre el SRA son reproducidos durante el estrés agudo. Al respecto, resultados previos de nuestro laboratorio indican que durante el estrés agudo, la Ang II endógena facilita la transmisión noradrenérgica mediada por el receptor AT<sub>1</sub> [34], ya que la administración del losartan, un antagonista selectivo del receptor AT<sub>1</sub>, atenuó significativamente la respuesta presora ante la estimulación simpática. Esta disminución obedece exclusivamente a una inhibición del incremento de la resistencia periférica; ya que el incremento de la frecuencia cardíaca posterior al estrés agudo, no se modificó con la utilización de los antagonistas [11].

### CONCLUSIÓN

La Angiotensina II es considerada como un potencial factor regulatorio ante las respuestas integradas neuroendocrinas debido a la localización e incremento de la expresión de sus receptores AT<sub>1</sub> durante situaciones de estrés en zonas claves de áreas integradoras de las respuestas ante el estrés que están en el tallo cerebral, hipotálamo, hipófisis y glándula adrenal. El bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> con candersantan, losartan o eprosartan, disminuye significativamente la respuesta neurohumoral de la Angiotensina II en condiciones de estrés.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra Anita Stern de Israel, al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCLA y al laboratorio de Neuropeptidos de la facultad de Farmacia de la UCV.

### BIBLIOGRAFÍA

- [1] Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis. *JAMA, J Am Med Assoc* 1992; 267:1244-1252.
- [2] Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrinol Rev* 2001; 22:502-548.
- [3] Centurion J, Veleda G, Mazzoleni M, Pinto E, Neiva L. Stress and cognitive reserve as independent factors of neuropsychological performance in healthy elderly. *Ciência & Saúde Coletiva* 2016; 21:3499-3508.
- [4] Carter RN, Pinnock SB, Herbert J. Does the amygdala modulate adaptation to repeated stress? *Neuroscience* 2004; 126:9-19.
- [5] Thompson CI, Bramnon AJ, Heck AL. Emotional fever after habituation to the temperature-recording procedure. *Physiol Behav* 2003; 80:103-108.
- [6] McEwen BS. Stressed or stressed out: What is the difference? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(5):315-318.
- [7] Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:451-66.
- [8] Guerrero J. Para entender la acción del cortisol en la inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanca. *Rev Med Chile* 2017; 145:230-239.
- [9] De Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL, Van der Gugten J. Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. *Physiol Behav* 1990; 47:1117-1124.
- [10] Sanchez PT, Siera R, Peiro G, Palmero F. Estrés, depresión, inflamación y dolor. *REME* 2008; XI (28):1-15.
- [11] Medina I, Israel A. Efecto del eprosartan, un antagonista selectivo del receptor AT<sub>1</sub> sobre la respuesta cardiovascular inducida por el estrés en rata. *Rev Fac Farmacia* 2004; 67(12):18-24.

- [12] Tsutsumi K, Saavedra JM. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub>) in rat brain. *Am J Physiol* 1991; 261:R209-R216.
- [13] Armando I, Seltzer A, Bregonzio C, Saavedra JM. Stress and angiotensin II: novel therapeutic opportunities. *Current Drugs Targets-CNS & Neurological Disorders* 2003; 2:413-419.
- [14] Saavedra JM. Brain angiotensin II: New developments, unanswered questions and therapeutic opportunities. *Cell Mol Neurobiol* 2005; 25:485-512.
- [15] Saavedra JM, Armando I, Bregonzio C, Juorio A, Macova M, Pavel J et al. A centrally acting, anxiolytic angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonist prevents the isolation stress-induced decrease in cortical CRF1 receptor and benzodiazepine binding. *Neuropsychopharmacology* 2007; 31:1123-1134.
- [16] Lavoie J, Sigmund CD. Overview of the renin-angiotensin system an endocrine and paracrine system. *Endocrinol* 2003; 144(6):2179-2183.
- [17] De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T H. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52:415-472.
- [18] Juárez GD, Hernández LR, Gozalez RM, Jaime BL. Variación diurna del cortisol y su relación con el estrés, optimismo y estrategias de afrontamiento en mujeres con cáncer de mama. *Acta Colomb Psicol* 2016; 19(1):103-112.
- [19] Israel A, Stromberg C, Tsutsumi K, Garrido MDR, Torres M, Saavedra JM. Angiotensin II receptor subtypes and phosphoinositide hydrolysis in rat adrenal medulla. *Brain Res Bull* 1995; 38:441-446.
- [20] Leong DS, Terron JA, Falcon-Neri A, Armando I, Ito T, Jöhren O et al. Restraint stress modulates brain, pituitary and adrenal expression of angiotensin II AT<sub>1A</sub>, AT<sub>1B</sub> and AT<sub>2</sub> receptors. *Neuroendocrinol* 2002; 75:227-240.
- [21] Latchford KJ, Ferguson AV. Angiotensin depolarizes parvocellular neurons in paraventricular nucleus through modulation of putative nonselective cationic and potassium conductances. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(1):52-58.
- [22] Ferguson AV, Bains JS. Actions of angiotensin in the subfornical organ and area postrema: Implications for long term control of autonomic output. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24:96-101.
- [23] Saavedra JM. Brain and pituitary angiotensin. *Endocrinol Rev* 1992; 13:329-380.
- [24] Saavedra JM, Ando G, Armando I, Baiardi G, Bregonzio C. Brain angiotensin II, an important stress hormone: regulatory sites and therapeutic opportunities. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018: 76-84.
- [25] Armando I, Carranza A, Nishimura Y, Hoe K, Barontini M, Terron JA. Peripheral administration of an angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonist decreases the hypothalamic-pituitary-adrenal response to isolation stress. *Endocrinol* 2001; 142: 3880-3889.
- [26] Israel A, Cierco M, Barbella Y. Role of angiotensin II receptor subtypes, AT<sub>1</sub> and AT<sub>1</sub>, on fluid and electrolite metabolism and on the cardiovascular response to footshock. *Progress Pharmacol Clin Pharmacol* 1994; 10:1-12.
- [27] Israel A, Sosa B. Angiotensin II supports sympathetically mediated vasopressor response to footshock-stress. *J Human Hypertension* 2002; 16 (1):S84-S88.
- [28] Seltzer A, Bregonzio C, Armando I, Baiardini G, Saavedra JM. Oral administration of an AT<sub>1</sub> receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Brain Research* 2004; 1028:9-18.
- [29] Aguilera G, Kiss A, Luo X. Increased expression of type1 angiotensin II receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus following stress and glucocorticoid administration. *J Neuroendocrinol* 1995a; 7:775-783.
- [30] Israel A, Stromberg C, Tsutsumi K, Garrido MDR, Torres, M, Saavedra JM. Angiotensin II receptor subtypes and phosphoinositide hydrolysis in rat adrenal medulla. *Brain Res Bull* 1995; 38:441-446.
- [31] Jezova M, Armando I, Bregonzio C, Yu Zu-Xi, Qian S, Ferrans V J et al. Angiotensin II AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors contribute to maintain basal adrenomedullary norepinephrine synthesis and

tyrosine hydroxylase transcription. *Endocrinology* 2003; 144:2092-2101.

[32] Timmermans PB. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol.* 1999; 15(Suppl. 7):26F-28F.

[33] Saavedra JM, Sánchez-Lemus E, Benicky J. Blockade of brain angiotensin II AT<sub>1</sub> receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: Therapeutic implications. *Psychoneuroendocrinology.* 2011; 36(1):1-18.

[34] Cierco M, Israel A. Role of AT<sub>1</sub> receptor in the cardiovascular response to footshock. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 103-106.