

RELACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y EL ESTRÉS MENTAL*

****^aParedes-Carbajal M.C., ^aRamírez-Rosas E., ^aCervantes-Hernández I. I., ^aVerdugo-Díaz L, ^bTorres-Durán P.V., ^bJuárez-Oropeza M.A.**

^aDepartamento de Fisiología Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Cd. Mx., México. ^bDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Cd. Mx., México. **Autor de correspondencia correo E: cparedes@unam.mx

RESUMEN

Existe una relación estrecha entre el aumento del estrés mental y el incremento de las enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los padecimientos cardiovasculares tienen una etiología compleja que involucra diferentes factores, entre ellos se encuentra la genética, el estilo de vida, que incluye el consumo de una dieta alta en grasas y / o carbohidratos, el alcohol y el tabaco, la inactividad física y el estrés. Por otro lado, se ha reportado que en la relación entre el estrés mental y las enfermedades cardiovasculares ocurren diferentes alteraciones de la función endotelial. Esto es de vital importancia, ya que existe un consenso creciente de que la disfunción endotelial precede y juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión, la aterosclerosis y la isquemia cardíaca cuyo desenlace es el infarto. El propósito de esta revisión es describir la función endotelial e integrar el conocimiento actual acerca de los mecanismos subyacentes en la interacción entre el estrés mental y la función endotelial.

ABSTRACT

There is a close relationship between mental stress increase and cardiovascular disorders increasing. Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. These, have a complex etiology involving different factors, including genetics, lifestyles such as consuming a high fat and carbohydrates diet, alcohol and tobacco, physical inactivity and mental stress, among others. On the other hand, it has been reported that in the relationship between mental and cardiovascular diseases, there are different alterations in endothelial function. This is crucial, because there is a growing consensus that endothelial dysfunction precedes and plays an essential role in cardiovascular diseases development (hypertension, atherosclerosis, and cardiac ischemic diseases, among others). The purpose of this review is to describe the endothelial function and integrate current knowledge about the underlying mechanisms in the interaction between mental stress and endothelial function.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad y mortalidad en el mundo, una de las principales causas es la dieta rica en carbohidratos y grasas, el sedentarismo y el estrés mental.

En un estudio se encontró que el estrés mental (definido como la sensación de tensión, frustración y tristeza), aumentaba el riesgo de isquemia miocárdica (1). Otros estudios epidemiológicos han confirmado esta relación (2).

La secuencia de reacciones que vinculan al estrés mental con las enfermedades cardiovasculares

PALABRAS CLAVE:

Endotelio, óxido nítrico, estrés.

KEY WORDS:

Endothelium, nitric oxide, stress.

no ha sido totalmente aclarada. Sin embargo, la participación del sistema nervioso autónomo es fundamental. Una reacción exagerada del sistema nervioso autónomo hacia un estímulo estresante puede precipitar la desregulación cardiovascular (1). Se ha demostrado que el estrés mental es uno de los factores de riesgo más importantes que conduce a la disfunción endotelial, y ésta a su vez, a la aterosclerosis y a las enfermedades arteriales coronarias y cerebrales (3, 4). Por otro lado, existen estudios experimentales que han demostrado que la disfunción endotelial relacionada con el estrés es un factor de riesgo inicial que predice el desarrollo de trastornos cardiovasculares (5).

PARTICIPACIÓN DEL ENDOTELIO

El endotelio (monocapa celular), es un importante regulador de la homeostasis vascular local, mantiene el equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción, la proliferación y migración de las células musculares lisas, la prevención y estimulación de la adhesión y agregación plaquetaria, así como la trombogénesis y la fibrinólisis. Cuando se pierde el equilibrio entre estos componentes se produce la disfunción endotelial. La pérdida de este equilibrio tiene múltiples causas, las cuales pueden ser intrínsecas o extrínsecas (6).

Entre los factores vasodilatadores se encuentran, la adenosina, la prostaciclina (PGI_2), el óxido nítrico (NO), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) y el péptido natriurético C (CNP). Entre los vasoconstrictores se encuentran, el tromboxano A_2 (TXA_2), los isoprostanos (IsoPs), el ácido 20-hidroxeicosatetraenoico (20-HETE), el anión superóxido (O_2^-), la endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (AT_2) (7, 8).

Las células endoteliales se comunican entre sí o directamente con las células musculares lisas a través de uniones estrechas mioendoteliales que permiten no sólo la propagación electrotónica (propagación de la modificación del potencial de membrana), tales como las hiperpolarizaciones dependientes del endotelio (respuestas mediadas por el factor de hiperpolarización derivado del endotelio, EDHF), sino también la transferencia de iones o moléculas pequeñas tales como el calcio y los nucleótidos cíclicos (9).

El objetivo de esta revisión es analizar los efectos del estrés mental sobre la modulación de la función endotelial por el NO, los mecanismos de acción de las hormonas más importantes del estrés y los mediadores de la función endotelial.

Síntesis, degradación y acciones del óxido nítrico (NO) endotelial

El NO fue descubierto como un factor relajante derivado del endotelio, por Furchgott y Zawadzki (10), el cual se ha convertido en un mensajero biológico. Esta molécula inorgánica lábil, actúa como un vasodilatador fisiológico importante que tiene acciones antihipertensivas, anti trombogénicas y anti ateroscleróticas (11). El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina, por medio de tres diferentes isoformas de sintasas (NOS): la sintasa endotelial (eNOS), la sintasa neuronal (nNOS) y la sintasa inducible (iNOS) (12).

El NO se produce cuando la L-arginina se transforma en L-citrulina, por medio de la NOS en presencia de oxígeno y cofactores que incluyen a la tetrahidrobiopterina (BH_4) (Fig. 1). Se requiere Ca^{2+} para la activación de la NOS endotelial (eNOS) la cual se expresa de manera constitutiva, principalmente en las células endoteliales (13). La eNOS se une a la caveolina-1 en las caveolas, que son microdominios de la membrana plasmática. La eNOS migra intracelularmente en respuesta al aumento del Ca^{2+} citosólico en presencia de calmodulina (Fig. 1) y se activa para la síntesis de NO. El flujo transmembranal de Ca^{2+} y su movilización desde los sitios de almacenamiento intracelular son causados por la estimulación de los receptores activados por ligandos (acetilcolina (ACh), bradisinina (BK), entre otros), ubicados en la membrana celular o, por estímulos mecánicos como la fricción. Por otro lado, la fricción, la BK o la insulina inducen la fosforilación de la Ser1177 / 1179 de la eNOS a través de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI_3K) y posteriormente a la de la proteína cinasa Akt (serina / treonina), lo que conduce a una mayor formación de NO (13).

El NO endotelial causa vasodilatación, disminuye la resistencia vascular, aumenta el flujo sanguíneo regional y disminuye la presión arterial. También inhibe la agregación y adhesión plaquetaria, reduce la adhesión y migración de leucocitos e inhibe la proliferación del músculo liso, lo que lleva a la prevención de la aterosclerosis. Estas acciones del NO están mediadas por el monofosfato cíclico de guanósina (GMPc) a partir del GTP sintetizado a través de la guanilil ciclasa soluble. La síntesis de NO por la eNOS es inhibida por los análogos de la L-arginina, que incluyen NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), NG-nitro-L-arginina (L-NA) y L-NA metiléster (L-NAME). La insuficiencia de BH_4 provoca el desacoplamiento de la eNOS, lo que resulta en la producción de aniones superóxido, en lugar de NO. Los aniones superóxido también son generados

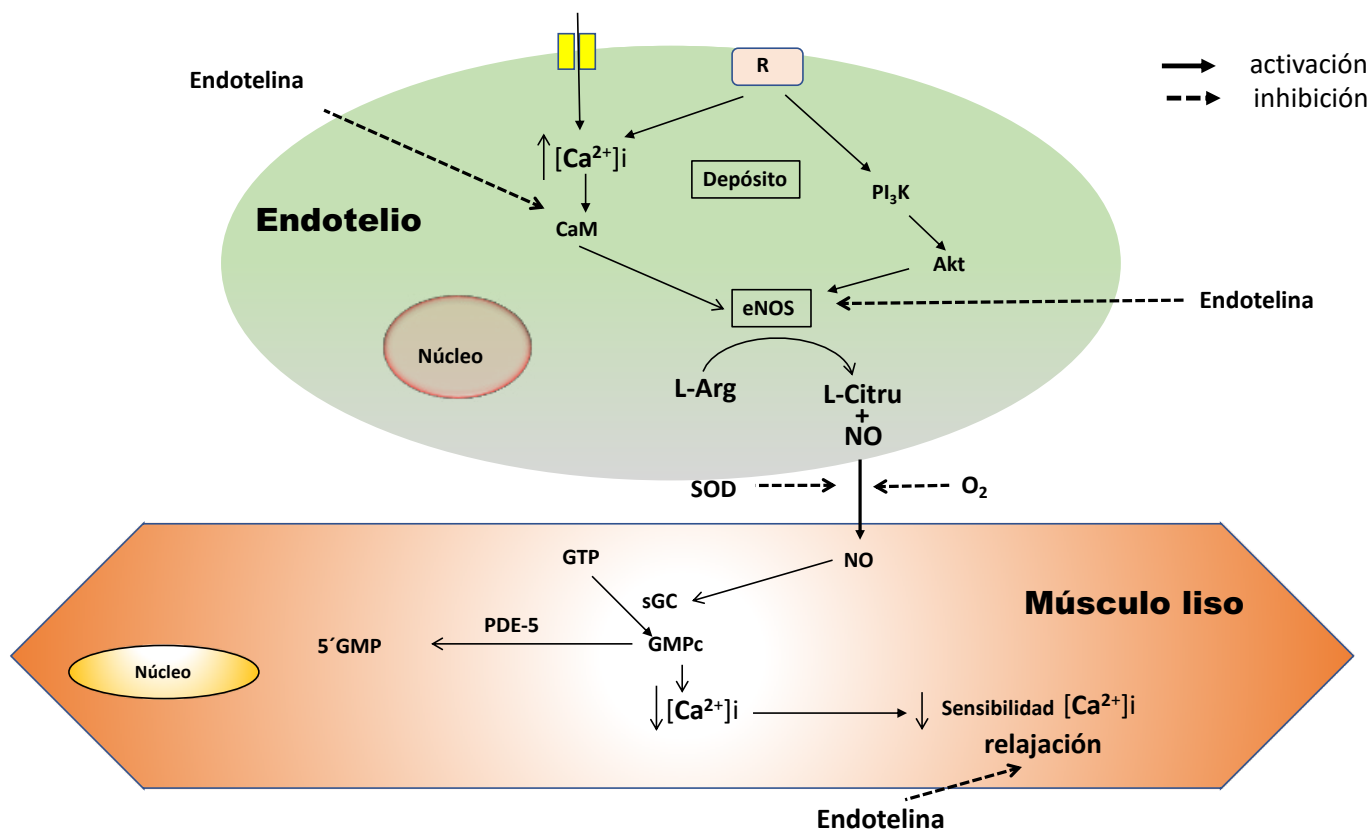


Figura 1. Síntesis del NO en las células endoteliales y sus efectos sobre el músculo liso vascular. Para más información, referirse a la sección "síntesis, degradación y acciones del óxido nítrico endotelial". Endotelina: Endotelina-1; R: mecanorreceptor o receptor a ligandos (v.g. acetilcolina); CaM: complejo calcio-calmodulina; PI3K: fosfatidilinositol 3-cinasa, Akt: proteína cinasa de serina/teonina; eNOS: sintasa endotelial del óxido nítrico; L-Arg: L-arginina; L-Citru: L-citruilina; sGC: guanilil ciclasa soluble; GMPC: GMP cíclico; PDE-5: fosfodiesterasa-5. La línea continua denota estimulación, la línea discontinua denota inhibición. Modificado de: Toda y Nakanishi-Toda. (13).

por la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa (Fig. 1). La superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa eliminan los radicales libres. El NO reacciona con los aniones superóxido, generando compuestos altamente tóxicos como el peroxinitrito.

El NO formado a partir de la enzima eNOS, difunde a las células del músculo liso vascular (CMLV) y provoca la relajación por mecanismos que involucran GMPC, una proteína G cinasa y la disminución de la concentración del calcio citoplasmático (14). La relajación de CMLV conduce a la vasodilatación y al incremento del flujo sanguíneo. El influjo del NO está representado por la producción endotelial, mientras que el eflujo del NO por su tasa de degradación, que se produce en función de su vida media y a través de su reacción con las especies reactivas de oxígeno (ROS), de tal manera que, a mayor concentración de ROS, la degradación del NO será más rápida. Además de eliminar directamente el NO, las ROS pueden oxidar a la tetrahydrobiopterina (BH4, cofactor de la síntesis del NO), lo que conduce al desacoplamiento (es

decir, la producción de más ROS en lugar de NO mediante la eNOS), así que los incrementos iniciales en las ROS potencian la creciente desorganización oxidativa a través de una amplificación de la vía (15, 16).

El incremento de ROS puede conducir al incremento en el estrés oxidativo. Por lo tanto, una reducción en la biodisponibilidad de NO puede ser el resultado de una reducción en la producción de NO, una mayor degradación de NO, o ambos (Fig. 1) (16).

El incremento en la fricción sobre el endotelio debido al flujo sanguíneo incrementa la actividad de la eNOS (17).

Las células endoteliales vasculares generan no solo mediadores vasodilatadores, como el NO, la prostaciclina y los factores de hiperpolarización derivados del endotelio, sino que también el vasoconstrictor ET-1, un polipéptido de 21 aminoácidos. La potente propiedad vasoconstrictora está mediada por la activación de los receptores a la endotelina (ET_A) ubicados en las membranas de las

células musculares lisas. La ET-1, participa en la inhibición de la eNOS, lo que genera la disminución en la síntesis de NO (Fig. 1).

Efectos del estrés agudo

La mayoría de los estudios realizados en la década de 1990 muestran que, el estrés mental agudo produce vasodilatación que es mediada por el NO, se suponía que esta respuesta desempeñaba la función de menguar el incremento de la presión arterial inducida por la liberación de catecolaminas (18). Sin embargo, después del año 2000, se ha reportado en la mayoría de los trabajos publicados, que el estrés agudo genera disfunción endotelial (19). Hasta este momento, no se han determinado las causas de tal discrepancia.

Las diferencias intrínsecas del temperamento y la salud de los sujetos, podrían ser factores que contribuyen a las diferencias individuales en los mecanismos de respuesta al estrés (20). La sensibilidad del sistema nervioso simpático al estrés mental es una característica propia de los individuos (21), la cual puede ser otro factor que haga diferente su capacidad de respuesta al estrés.

Según Gottdiener et al. (22), la hostilidad conductual está asociada con el incremento de los efectos adversos del estrés mental sobre la función endotelial. Sin embargo, se sabe que la reducción de la vasodilatación mediada por el flujo (DMF) no siempre es una respuesta al incremento de la actividad nerviosa simpática (23) y que la DMF difiere según el método utilizado para inducir la hiperemia reactiva (24). La disfunción endotelial preexistente podría actuar como un "factor de confusión" en la respuesta endotelial al estrés, en este tipo de pruebas.

Por otro lado, se ha encontrado que el estrés agudo incrementa los niveles de citocinas inflamatorias circulantes, tales como la interleucina (IL6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) los cuales inducen la activación plaquetaria y endotelial (25).

Efectos del estrés crónico

El estrés mental crónico siempre deteriora la función endotelial, afecta la homeostasis autonómica y hormonal, lo que lleva a anomalías metabólicas, inflamación, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares (26).

Los efectos del estrés crónico se asocian comúnmente con un estilo de vida con escasa actividad física, obesidad, alcoholismo y tabaquismo. Todos estos factores participan en el deterioro del sistema cardiovascular y agravan los eventos cardiovasculares inducidos por el estrés (25).

En monos machos, el aislamiento social crónico se ha asociado con la estimulación del sistema nervioso simpático, la disfunción endotelial y en ocasiones alteración estructural. La administración de un bloqueador β_1 -adrenérgico previene estos efectos (27). Estos resultados muestran que los efectos están mediados por la activación de los receptores adrenérgicos β_1 (28). En otro estudio se encontró que, en ratas, el estrés impredecible leve crónico (EILC, en el cual, los animales son sometidos durante un periodo de tiempo prolongado a una serie de situaciones cambiantes con el fin de evitar la habituación y con el objetivo de asemejar situaciones cotidianas), incrementaba la respuesta contráctil a la fenilefrina de anillos aórticos con endotelio intacto, pero no en los anillos aórticos a los cuales se les había dañado el endotelio. Además, se encontró una hipertrofia de las capas media e íntima de esos vasos y un incremento en los niveles séricos de los triacilglicérols y el colesterol total (29). Estos cambios funcionales e histológicos inducidos por el estrés crónico al parecer están mediados por la falta de disponibilidad de NO y por la dislipidemia.

Mecanismos subyacentes a la disfunción endotelial inducida por el estrés

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, por sus siglas en inglés) y el sistema nervioso autónomo son los dos primeros en responder a las situaciones estresantes (30). Esto sugiere que la disfunción endotelial inducida por el estrés está relacionada con las respuestas mediadas por estos dos sistemas.

Efectos de las hormonas del estrés y mediadores

Hormona liberadora de corticotropina

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es una de las primeras hormonas liberadas por el hipotálamo en respuesta al estrés (31). En estudios con animales, la inyección intraventricular de CRH no solo induce algunos comportamientos de respuesta al estrés, como el aumento de la excitación, sino que también aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial (32).

Varios mecanismos conectan la función endotelial inducida por el estrés con la CRH. Por ejemplo, la CRH puede aumentar la secreción de ET-1 de células endoteliales humanas cultivadas, a través de un proceso que es abolido por un antagonista del receptor de CRH (CRHR₂) (33). Además, la CRH promueve la adhesión de monocitos al endotelio

(34). La urocortina, un agonista del receptor de CRH, inhibe la propiedad antitrombótica de las células endoteliales mediante la estimulación de los mediadores proinflamatorios IL-1 β e IL-6 (35). Por otro lado, la urocortina también reduce la síntesis de prostaciclina (PGI₂) (36).

Glucocorticoides

Como se mencionó anteriormente, el estrés activa el eje HPA y por lo tanto conduce a una mayor secreción de glucocorticoides suprarrenales. Los glucocorticoides, incluido el cortisol, son algunas de las hormonas del estrés responsables del deterioro de la función endotelial (37). A continuación, se analizan algunas evidencias que respaldan el papel del cortisol en la disfunción endotelial:

1. El cortisol reduce la actividad de la adenilil ciclasa de la membrana celular y los niveles de AMPc (segundo mensajero) (38). El AMPc tiene un papel importante en el mantenimiento de la función endotelial y la prevención de la aterosclerosis, mediante la disminución de la permeabilidad endotelial y promoción de la adhesión celular dependiente de cadherina y la inhibición de la hiperpermeabilidad provocada por las reacciones inflamatorias (39). Un papel importante adicional del AMPc es la mediación de la reparación de la íntima vascular dañada (40). Todas estas acciones benéficas del AMPc pueden ser aminoradas o revertidas por el cortisol.
2. En segundo lugar, el cortisol disminuye la síntesis de NO o su biodisponibilidad. Los glucocorticoides disminuyen la transcripción y la actividad de la eNOS a través de un mecanismo de retroalimentación (41). En las células endoteliales de la vena umbilical (HUVEC) tratadas con dexametasona, se observó un incremento en la producción de H₂O₂, un aumento en la concentración intracelular de peroxinitrito y una reducción en la concentración de NO, lo que sugiere que el exceso de glucocorticoides provoca una sobreproducción de ROS y, por lo tanto, la disminución de la disponibilidad de NO (42).
3. El tercer mecanismo por el cual el cortisol afecta la función vascular es a través del aumento en la secreción de endotelina-1 (33). Este efecto podría ser el resultado directo del cortisol o, ser la consecuencia del estrés oxidativo inducido por los glucocorticoides en el tejido vascular (42).

El cortisol es una hormona con efectos contrarios a los de la insulina y, por lo tanto, aumenta los niveles de glucosa en sangre. La hiperglucemia resultante ejerce sus efectos perjudiciales sobre

la función endotelial a través de diferentes vías, la mayoría de las cuales dan como resultado una disminución en la producción de NO (43). Además de los efectos sobre la vasodilatación dependiente del NO, la hiperglucemia también estimula la expresión y secreción de mediadores inflamatorios, probablemente a través de un mecanismo oxidativo (43). Las citocinas secretadas (TNF- α , IL-6) intensifican consecuentemente la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo promueven la inestabilidad de las placas ateroscleróticas y los eventos cardiovasculares adversos (44).

Actividad del sistema nervioso autónomo

Catecolaminas

Aunque no existen dudas sobre el incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo durante situaciones estresantes, aún no se han esclarecido los mecanismos involucrados en la disfunción endotelial.

Los hallazgos obtenidos tanto *in vivo* como *in vitro* sugieren que las catecolaminas per se no están involucradas en el deterioro de la función endotelial. Sin embargo, la vasodilatación inducida por el NO endotelial puede ser antagonizada fisiológicamente en cierta medida por las catecolaminas vasoconstrictoras (13).

Sistema renina angiotensina-aldosterona

Otro mecanismo es la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés), que resulta como consecuencia de la hiperactividad simpática.

La angiotensina II (potente vasoconstrictor), puede provocar daño en las células endoteliales independientemente de su efecto hipertensor, por ejemplo, al aumentar la peroxidación de lípidos celulares, lo que acelera el proceso aterosclerótico en las células endoteliales y en el músculo liso vascular (46). La angiotensina II estimula la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas por macrófagos, posiblemente mediada por la interleucina-6 (IL-6) (47). La marginación, adhesión y translocación de leucocitos, todos los requisitos previos para la aterosclerosis se ven aumentados por la activación de los receptores de angiotensina tipo II (AT₁R) (48). Se ha observado que el bloqueo central y periférico de los AT₁R con candesartán, tiene efectos protectores cardiovasculares, además de modificar las respuestas al estrés psicológico (49).

Aparte de los efectos deletéreos de la angiotensina II por activación de los AT₁R, existe otra

cascada de reacciones contrarreguladoras que se desencadena por la activación de los receptores tipo 2 de la angiotensina II (AT₂ / Mas), y que tiene efectos protectores durante situaciones estresantes. El heptapéptido angiotensina 1-7 (producto de la enzima convertidora de angiotensina II, ECA-II), interactúa con el angiotensinógeno, y es el principal agonista de los receptores AT₂ / Mas. La angiotensina 1-7 tiene efectos benéficos no solo durante la respuesta al estrés sino también en otras afecciones fisiopatológicas que incluyen enfermedades cardiovasculares, renales, inmunológicas y neurológicas (50).

Mediadores proinflamatorios y estrés oxidativo

La inflamación y el estrés oxidativo son fenómenos estrechamente relacionados, ya que las ROS se producen durante las reacciones inmunes y constituyen una parte importante de los mecanismos naturales de defensa o reparación del organismo. Mientras tanto, los radicales reactivos atraen más células inmunes y exacerban aún más las reacciones inflamatorias.

La inflamación es una respuesta adaptativa del sistema inmunitario a la infección y al daño tisular. La rápida infiltración de leucocitos y la liberación

de citocinas inflamatorias son dos características de esta respuesta (51). Por otro lado, mientras que la inflamación aguda es un mecanismo de protección (51), la inflamación crónica provoca la desregulación generalizada (sobreestimulación de los marcadores inflamatorios), lo que es usual en enfermedades sistémicas como la diabetes tipo 2, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (52), entre otras.

La inflamación sistémica puede evaluarse mediante varios marcadores solubles que son la causa o la respuesta a la inflamación, como el TNF-α, IL-6 o la proteína C reactiva (PCR), entre otros. El TNF-α puede inducir la expresión moléculas de adhesión (por ejemplo, ICAM-1, VCAM) en la pared vascular, lo que ocasiona la acumulación de leucocitos en el sitio de la inflamación (53). Se ha demostrado que la PCR se asocia con el riesgo de enfermedad coronaria y, a menudo, se utiliza como un índice de inflamación crónica (54). Algunos estímulos estresantes inducen la producción de citocinas, las cuales pueden variar según el tipo de estrés (55).

Las citocinas, tales como el TNF-α, las IL-1β, IL-1, IL-6 e interferón-γ, incrementan el estrés oxidativo, aminoran la actividad de la eNOS e inducen la apoptosis endotelial (56). Contrariamente, la citocina antiinflamatoria IL-10 previene el daño

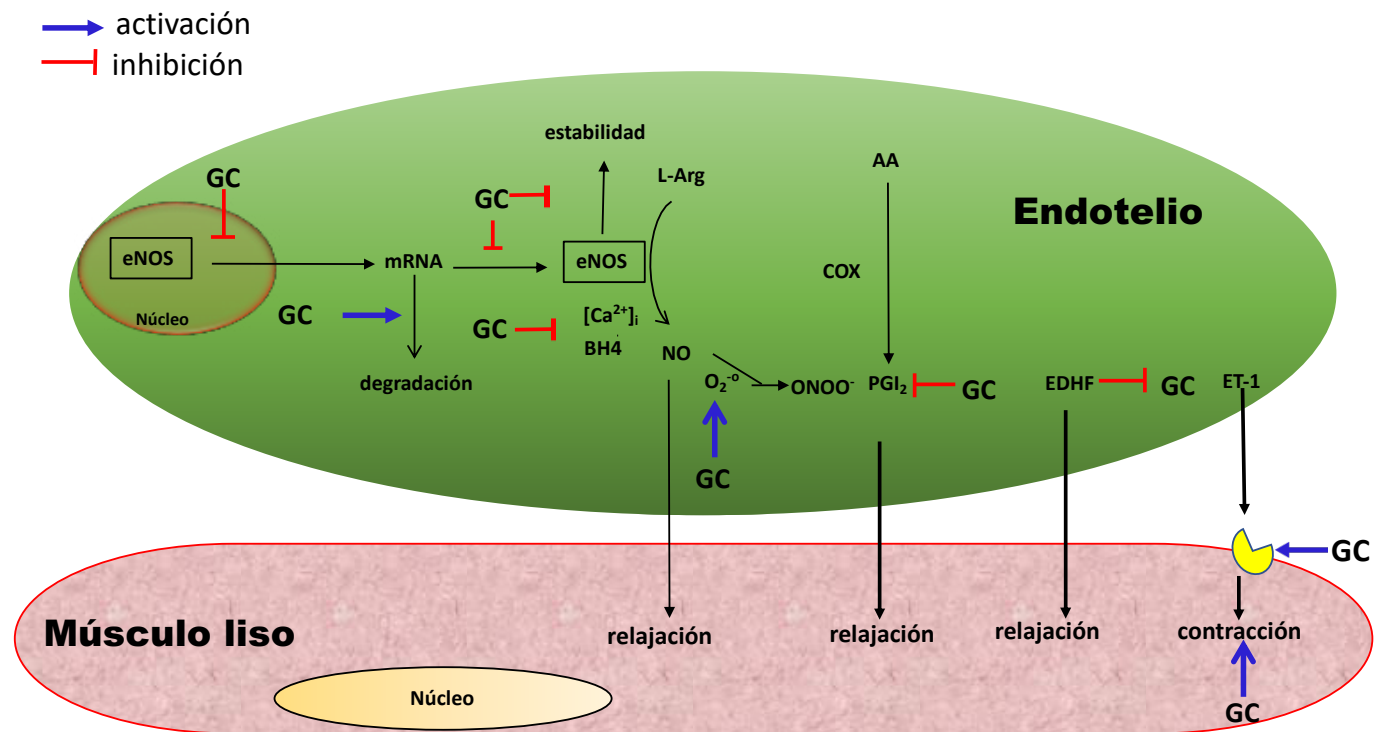


Figura 2. Efectos de los glucocorticoides sobre la modulación endotelial del tono vascular. Para más información, referirse a la sección "glucocorticoides". GC: glucocorticoides; ET-1: Endotelina-1; BH₄: tetrahidrobiopterina; eNOS: sintasa endotelial del óxido nítrico; L-Arg: L-arginina. Modificado de: Verhoeven et al. (45).

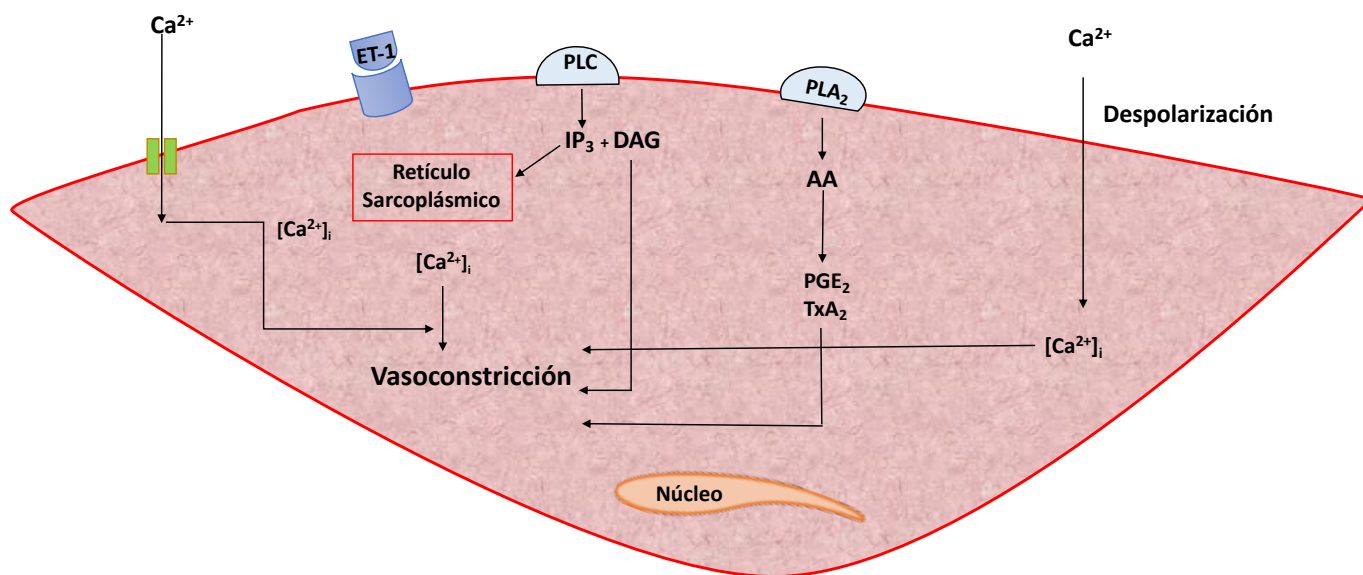


Figura 3. Vías de señalización de la endotelina-1 en el músculo liso vascular. Posterior a la interacción de la endotelina 1 (ET-1) con su receptor (ET_A) se activa la fosfolipasa C (PLC) y produce el 1,3,5-inositol-trisfosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG). La acción posterior del IP_3 es interactuar con sus receptores ubicados en el retículo sarcoplásmico, lo que provoca la liberación de Ca^{2+} en el medio citoplásmico, lo cual es una forma de generar vasoconstricción. Además, tendrá lugar la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA₂), se liberará ácido araquidónico, y por la vía de la ciclooxigenasa se formarán el tromboxano A_2 (TXA₂) y la prostaglandina E_2 (PGE₂), que también contribuirán en la generación de la vasoconstricción. Además, es posible que la activación de canales Ca^{2+} dependientes de voltaje, a través de la despolarización de la membrana plasmática, permita que el calcio ingrese hacia el espacio intracelular, este mecanismo también contribuye a la vasoconstricción. Modificado de La M y Reid JJ (62).

endotelial causado por el TNF- α al proteger la expresión de la eNOS (57).

Los radicales libres atraen células inmunitarias y exacerban las reacciones inflamatorias. El estrés oxidativo aumenta la tasa de peroxidación lipídica, lo que acelera el proceso aterosclerótico y altera el tono vascular (58). Se cree que el NF- κ B es el eslabón entre el estrés mental y la disfunción orgánica inducida por el estrés oxidativo, incluyendo la alteración de la función cardiovascular. El NF- κ B es un factor de transcripción que tiene múltiples funciones, tales como la mediación de respuestas inflamatorias a una variedad de señales, al regular la función inmune, provoca la activación de las células endoteliales y controla el crecimiento celular (59).

Endotelina-1 (ET-1)

La ET-1, es un péptido derivado del endotelio, es un potente vasoconstrictor que, mediante la activación de los receptores ETA , contrarresta las acciones vasodilatadoras del NO endotelial (Fig. 2) (7, 60).

El incremento en la producción de ET-1 en respuesta al estrés mental, parece alterar la función endotelial a través de la disminución de la eNOS

y la generación de iones superóxido (60). Este incremento podría ser un mecanismo fisiopatológico potencial, a través del cual el estrés mental desencadenaría eventos cardíacos agudos. Se ha demostrado que, en el estrés, la CRH participa en el incremento de la liberación de ET-1 por las células endoteliales (61).

Opioides endógenos y péptidos opioides

El sistema opioide endógeno participa en forma importante en la modulación de las respuestas al estrés, incluidas las respuestas del endotelio vascular y del flujo sanguíneo. El fundamento de que la morfina sea una molécula de señalización endógena es la presencia del receptor opioide, subtipo μ_3 (recién clonado) que se vincula con la liberación de NO en los tejidos vascular, neural e inmunitario (63).

Por otro lado, se ha demostrado que la endomorfina-1 y la endomorfina-2 también producen vasodilatación en anillos aórticos de rata mediante un mecanismo dependiente del endotelio (64).

Los opioides endógenos, tales como la morfina (65), la endomorfina y los péptidos opioides como la metionina encefalina y la nociceptina, liberadas

TABLA 1

Efectos nocivos y benéficos del estrés mental sobre la función endotelial a través de diversos factores

FACTORES	EFEECTO
Glucocorticoides	deteriora
Endotelina -1	deteriora
Citocinas proinflamatorias	deteriora
Citocina antiinflamatoria IL-10	mejora
Opioides endógenos / péptidos opioides	mejora
Catecolaminas	deteriora o sin efecto*
Elevación de la presión arterial	deteriora

* en función de las condiciones fisiológicas o experimentales

en respuesta al estrés mental agudo y crónico, actúan de manera favorecedora sobre la función endotelial (66) y minimizan los efectos de las citocinas proinflamatorias, los glucocorticoides y la ET-1.


En resumen, la exposición al estrés mental genera un desequilibrio en la regulación de la función endotelial que se asocia con un incremento de las hormonas del estrés y mediadores que provocan disfunción endotelial. Las medidas terapéuticas y profilácticas deberían de consistir en disminuir la liberación de las hormonas del estrés y mediadores, así como incrementar la liberación de los opioides endógenos para contrarrestar la disfunción endotelial relacionada con el estrés. Los cambios relacionados con el estrés en la función endotelial se resumen en la Tabla 1.

CONCLUSIONES

El estrés mental agudo provoca cambios en la función endotelial; por una parte, se ha encontrado que produce una mejoría de la función endotelial y por otra, se ha encontrado que este tipo de estrés

induce disfunción. Sin embargo, la mayoría de los estudios recientes apoyan la idea de que el estrés mental agudo afecta negativamente la función endotelial. El estrés mental crónico siempre genera disfunción endotelial en humanos y animales de experimentación. Los glucocorticoides, las catecolaminas, la ET-1 y las citocinas proinflamatorias dañan la función endotelial. Mientras que los opioides endógenos, los péptidos-opioides (morfina endógena, endomorfina, metionina-encefalina y nociceptina), tienen un efecto benéfico sobre la función endotelial.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al QFB Oscar Iván Luqueño Bocado por su colaboración en la revisión. De igual manera, agradecemos a la Sra. Josefina Bolado, Jefa del Departamento de traducción y revisión de estilo de textos científicos, de la División de Investigación en la Facultad de Medicina, UNAM, por la revisión de estilo. Finalmente, agradecemos el apoyo de la División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM. 

REFERENCIAS

1. Kloner RA (2004) The "Merry Christmas Coronary" and "Happy New Year Heart Attack" phenomenon. *Circulation* 110:3744–3745.
2. Schwartz BG, French WJ, Mayeda GS, Burstein S, Economides C, Bhandari AK, Cannom DS, Kloner RA (2012) Emotional stressors trigger cardiovascular events. *Int J Clin Pract* 66:631–639.
3. Schwartz BG, Mayeda GS, Burstein S, Economides C, Kloner RA (2010) When and why do heart attacks occur? Cardiovascular triggers and their potential role. *Hosp Pract (Minneap)* 38:144–152.
4. Bairey Merz CN, Dwyer J, Nordstrom CK, Walton KG, Saloerno JW, Schneider RH (2002) Psychosocial stress and cardiovascular disease: pathophysiological links. *Behav Med* 27:141–147.
5. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA (2006) Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovas Diabetol* 5:4. doi:10.1186/1475-2840-5-4.
6. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios, GS, Carroll D & Kitas GD (2010) The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc. Med J* 4:302–312.
7. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 332:411–415.
8. Rubanyi GM (1991) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 46:27–36.
9. Féléto M, VanHoutte PM (2009) EDHF: An update. *Clin Sci* 117:139–155.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373–376
11. Galley HF, Webster NR (2004) Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 93:105–113.
12. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664–6.
13. Toda N, Nakanishi-Toda M (2011) How mental stress affects endothelial function. *Pflügers Arch* 462:779–794.
14. Waldman SA, Murad F (1988) Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: the guanylate cyclase cyclic GMP system. *J Cardiovasc Pharmacol* 12:S115–118.
15. Schmidt TS, Alp NJ (2007) Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin Sci* 113:47–63.
16. Wadley A, Veldhuijzen van Zanten J, Aldred S (2013) The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. *AGE* 35:705–718. DOI 10.1007/s11357-012-9402-1.
17. Lu D, Kassab GS (2011) Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J R Soc Interface*. 8:1379–85. doi: 10.1098/rsif.2011.0177
18. Harris CW, Edwards JL, Baruch A, Riley WA, Pusser BE, Rejeski WJ, Herrington DM (2000) Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. *Am Heart J* 139:405–411.
19. Eriksson M, Johansson K, Sarabi M, Lind L (2007) Mental stress impairs endothelial vasodilatory function by β -adrenergic mechanism. *Endothelium* 14:151–156.
20. Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, Gardini S, Zambelli U, Timpano M, Raggi MA, Brambilla F (2001) Neuroendocrine responses to experimentally induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology* 26:91–107.
21. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J (1999) Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 99:2192–2217.
22. Gottdiener JS, Kop WJ, Hausner E, McCeney MK, Herrington D, Krantz DS (2003) Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 92:687–691.
23. Dyson KS, Shoemaker JK, Hughson RL (2006) Effect of acute sympathetic nervous system activation on flow-mediated dilation of brachial artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:H1446–H1453.
24. Szigyarto IC, King TJ, Ku J, Poitras VJ, Gurd BJ, Pyke KE (2013) The impact of acute mental stress on brachial artery flow-mediated dilation differs when shear stress is elevated by

- reactive hyperemia versus handgrip exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 38:498–506.
25. Steptoe A, Hamer M, Chida Y (2007) The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 21:901–912.
 26. Das S, O’Keefe JH (2006) Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 8:111–118.
 27. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Schwenke DC, Hansson GK, Shively CA, Clarkson TB (1991) Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* 68:1270–1279.
 28. Skantze HB, Kaplan J, Pettersson K, Manuck S, Blomqvist N, Kyes R, Williams K, Bondjers G (1998) Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via β 1-adrenoceptor activation. *Atherosclerosis* 136:153–161.
 29. Neves VJ, Moura MJ, Tamascia ML, Ferreira R, Silva NS, Costa R, Montemor PL, Narvaes EA, Bernardes CF, Novaes PD, Marcondes FK (2009) Proatherosclerotic effects of chronic stress in male rats: altered phenylephrine sensitivity and nitric oxide synthase activity of aorta and circulating lipids. *Stress* 12:320–327.
 30. Wirtz PH, Ehlert U, Emini L, Rüdüsüli K, Groessbauer S, Gaab J, Elsenbruch S, von Känel R. (2006) Anticipatory cognitive stress appraisal and the acute procoagulant stress response in men. *Psychosom Med* 68:851–858.
 31. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrzik M, Fiedler B, Straube F, Plasse A (2006) Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J Psychosom Res* 61:453–460.
 32. Johnson AK, Grippo AJ (2006) Sadness and broken hearts: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *J Physiol Pharmacol* 57:5–29.
 33. Nickel T, Deutschmann A, Hanssen H, Summo C, Wilbert-Lampen U (2009) Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. *Microvasc Res* 78:364–369.
 34. Crofford LJ, Sano H, Karalis K, Webster EA, Friedman TC, Chrousos GP, Wilder RL (1995) Local expression of corticotropin-releasing hormone in inflammatory arthritis. *Ann NY Acad Sci* 771:459–471.
 35. Kohno M, Kawahito Y, Tsubouchi Y, Hashiramoto A, Yamada R, Inoue KI, Kusaka Y, Kubo T, Elenkov IJ, Chrousos GP, Kondo M, Sano H (2001) Urocortin expression in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relation to inflammatory activity. *J Clin Endocr Metab* 86:4344–4352.
 36. Fleisher-Berkovich S, Rimon G, Danon A (1998) Modulation of endothelial prostaglandin synthesis by corticotropin releasing factor and antagonists. *Eur J Pharmacol* 353:297–302.
 37. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J (2014) The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect* 3: R55–R80.
 38. Borski RJ, Hyde GN, Fruchtman S (2002) Signal transduction mechanisms mediating rapid, non-genomic effects of cortisol on prolactin release. *Steroids* 67:539–548.
 39. Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, Mochizuki N (2005) Cyclic AMP potentiates vascular endothelial cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol* 25:136–146.
 40. Fantidis P, Fernández-Ortiz A, Aragoncillo P, Pérez De Prada T, Sanmartín M, López J, Sabaté M, Escaned J, Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, Macay C (2001) Effect of cAMP on the function of endothelial cells and fibromuscular proliferation after the injury of the carotid and coronary arteries in a porcine model. *Rev Esp Cardiol* 54:981–989.
 41. López-Figueroa MO, Day HE, Akil H, Watson SJ (1998) Nitric oxide in the stress axis. *Histol Histopath* 13:1243–1252.
 42. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T (2003) Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res* 92:81–87.
 43. Esposito K, Marfella R, Giugliano D (2003) Stress hyperglycemia, inflammation, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 26:1650–1651.
 44. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106:2067–2072.

45. Verhoeven F, Prati C, Maguin-Gaté K, Wendling D, Demougeot C (2016) Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 18:258.
46. Liu HQ, Wei XB, Sun R, Cai YW, Lou HY, Wang JW, Chen AF, Zhang XM (2006) Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 via an AT1 receptor/nuclear factor-kappa B pathway in brain microvascular endothelial cells. *Life Sci* 78:1293-1298.
47. Keidar S, Heinrich R, Kaplan M, Hayek T, Aviram M (2001) Angiotensin II administration to atherosclerotic mice increases macrophage uptake of oxidized LDL: a possible role for interleukin 6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1464-1469.
48. Mateo T, Naim Abu Nabah Y, Losada M, Estelles R, Company C, Bedrina B, Cerda-Nicolas JM, Poole S, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, Sanz MJ (2007) A critical role for TNF alpha in the selective attachment of mononuclear leukocytes to angiotensin-II-stimulated arterioles. *Blood* 110:1895-1902.
49. Pavel J, Benicky J, Murakami Y, Sanchez-Lemus E, Saavedra JM (2008) Peripherally administered angiotensin II AT1 receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1148:360-366.
50. Lima AM, Xavier CH, Ferreira AJ, Raizada MK, Wallukat G, Velloso EP, dos Santos RA, Fontes MA (2013) Activation of angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305:H1057-H1067.
51. Medzhitov R (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428-435.
52. Tracy RP (1998) Inflammation in Cardiovascular Disease: Cart, Horse, or Both? *Circulation* 97:2000-2002.
53. Ekstrom M, Eriksson P, & Tornvall P (2008) Vaccination, a human model of inflammation, activates systemic inflammation but does not trigger proinflammatory gene expression in adipose tissue. *Journal of Internal Medicine* 264:613-617.
54. Libby P (2006) Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 83:456S-460S.
55. García-Bueno B, Caso JR, Leza JC (2008) Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1136-1151.
56. Barnes PJ, Karin M (1997) Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336:1066-1071.
57. Zemse SM, Chiao CW, Hilgers RH, Webb RC (2010) Interleukin-10 inhibits the in vivo and in vitro adverse effects of TNF- α on the endothelium of murine aorta. *Am J Physiol* 299:H1160-H1167.
58. Pennathur S, Heinecke JW (2007) Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep* 7:257-264.
59. Ghosh S, May MJ, Kopp EB (1998) NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 16:225-260.
60. Mangiafico RA, Malatino LS, Attiná T, Messina R, Fiore CE (2002) Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication. *Angiology* 53:383-390.
61. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Modrzik M, Fiedler B, Straube F, Plasse A (2006) Effects of corticotrophin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *J Psychosom Res* 61:453-460.
62. La M, Reid JJ (1995) Endothelin -1 and the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:315-323.
63. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, Goligorsky MS (1995) Presence of the μ 3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J Biol Chem* 270:30290-30293.
64. Huggins SY, Champion HC, Cheng G, Kadowitz PJ, Jeter JRV (2000) Vasorelaxant responses to endomorphins, nociceptin, albuterol, and adrenomedullin in isolated rat aorta. *Life Sci* 67:471-478.
65. Hu W, Cadet P, Baggerman G, Mantione KJ, Stefano GB (2005) Human white blood cells synthesize morphine: CYP2D6 modulation. *J Immunol* 175:7357-62.
66. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, Goligorsky MS (1995) Presence of the μ 3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *J Biol Chem* 270:30290-3.