



*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Péptido natriurético atrial: su relación con la ansiedad y la depresión

Karina Del Valle Olivieri

*Médica de cuidados intensivos, Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología
Cátedra de Farmacología General, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
E-mail: karinaolivieri4@gmail.com*

Nilda Brizuela

*Cátedra de Farmacología General, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina*

Eduardo Audisio

*Cátedra de Biología Humana, Facultad de Psicología,
Universidad Nacional de Rosario, Argentina*

Pablo Martino

*Cátedra de Biología Humana, Facultad de Psicología,
Universidad Nacional de Rosario, Argentina*

José Bonet

*Codirector de la Maestría en Psicoimmunoneuroendocrinología,
Universidad Favaloro, Argentina*

Resumen

El péptido natriurético atrial (ANP) es una hormona secretada por el corazón, y a razón de sus mecanismos de acción en el sistema nervioso central, se le atribuye un posible efecto ansiolítico y reductor de estrés. El objetivo del presente estudio consistió en examinar los valores de ANP en adultos y su relación con ansiedad y depresión. Se adoptó un estudio de tipo exploratorio, observacional y transversal. La muestra quedó conformada por 30 consultantes a un servicio de Salud Mental. Se aplicaron los inventarios de ansiedad y depresión de Beck (BAI y BDI-II). Se observó una asociación negativa entre los valores de ANP y el estado depresivo de Beck ($p=0.017$), más precisamente una correspondencia entre bajos niveles de ANP y el estado de depresión severa de Beck. No se halló asociación estadísticamente significativa entre los niveles de ANP y los estados de ansiedad de Beck. Con motivo de fortalecer este tema de investigación, se requieren estudios longitudinales, muestras más amplias e inclusión de marcadores biológicos de ansiedad y depresión como la enzima alfa amilasa y el cortisol.

Palabras clave: Psicocardiología – Psiconeuroendocrinología - Péptido natriurético atrial - Ansiedad - Depresión.

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE: ITS RELATIONSHIP WITH ANXIETY AND DEPRESSION

Abstract

The Atrial Natriuretic Peptide (ANP) is a hormone secreted by the heart, and, due to its mechanisms in the central nervous system, it is credited with a possible anxiolytic and stress-reducing effect. The aim of this study consisted of examining the values of ANP in adults and its relationship with anxiety and depression. An exploratory, observational and cross-sectional study was adopted. The sample was composed by 30 attending a Mental Health Service. The Beck Anxiety Inventory and the Beck Depression Inventory were applied, and a negative association between ANP values and the depressive state under Beck scale ($p=0.017$) was observed, more precisely lower ANP levels in patients with Beck's severe depression state. There were no relevant associations between ANP values and Beck's anxiety states. In order to reinforce this research topic, it is necessary to perform longitudinal studies, gather wider samples and include biological indicators for anxiety and depression as alpha-amylase and cortisol.

Keywords: Psychocardiology - Psychoneuroendocrinology - Atrial natriuretic peptide - Anxiety - Depression.

Introducción

Existe importante evidencia de que las emociones y otros factores psicológicos se relacionan con la fisiología cardíaca. En consecuencia, pueden abordarse las estrechas relaciones que existen entre pensamientos, sentimientos, emociones y estímulos cognitivos, en su vinculación con el cerebro y en relación también con el corazón, su funcionamiento y las patologías cardíacas. El cerebro y el corazón mantienen una estrecha relación fisiológica (1), y son muchas las patologías que involucran concomitantemente la mente, el cerebro y el corazón (2,3).

En el siglo pasado, a principios de la década de los años ochenta, se descubrió un mediador químico producido y liberado por el tejido cardíaco que aumenta la excreción de sodio y agua actuando a nivel del riñón (4). Se trata de un péptido constituido por 28 aminoácidos, con un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína, que es secretado por los miocitos auriculares en respuesta al estiramiento de la pared auricular. Se lo denominó péptido natriurético auricular (ANP).

Además del ANP se han descripto otros péptidos natriuréticos (PN) como el péptido natriurético cerebral (BNP), designado así por haber sido inicialmente encontrado en cerebros porcinos, pero que luego se observó en mayores y altas concentraciones en los ventrículos cardíacos y cuya liberación se produce ante la sobrecarga de presión. También se puede mencionar al péptido natriurético de tipo C (CNP) que tiene origen en el endotelio vascular. Estos PN tienen efectos sobre diversos órganos. Producen aumento de la natriuresis y la diuresis, actuando como moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. También producen vasodilatación estimulando la relajación de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos, y regulan el volumen intravascular mediante el aumento de la permeabilidad del endotelio. Tiene un efecto antiproliferativo de las células endoteliales y del músculo liso vascular (5).

Existen evidencias que apoyan la noción de que los PN, además de los efectos descriptos, están relacionados con numerosas funciones cerebrales de carácter

conductual y emocional. En el sistema nervioso central (SNC) se han encontrado los PN y sus receptores en corteza, hipotálamo, área límbica, cerebelo, tálamo y otras regiones. ANP y BNP fueron descriptos en algunos de los órganos circunventriculares, estructuras altamente vascularizadas que permiten la comunicación endócrina entre la periferia y el SNC. Todo parece indicar que estos péptidos y sus receptores representan un importante sistema neuromodulador en el sistema nervioso central, que puede influir en el comportamiento emocional (6,7).

Cabe mencionar que se han analizado correlatos psicosociales con el ANP, por ejemplo, se ha concluido que la hostilidad, la ira y el apoyo social, están asociados con diferentes niveles de ANP entre los hombres de mediana edad, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y de comportamiento (8). También el ANP se ha relacionado con la modulación de la ansiedad frente a la abstinencia de alcohol, los niveles más bajos de ANP se han vinculado con un aumento de la ansiedad y el ansia de alcohol durante la abstinencia (9).

Los PN están involucrados específicamente en la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). El ANP inhibe el sistema HPA en todos los niveles de regulación, mientras que CNP estimula la liberación de cortisol. El ANP inhibe la liberación de corticotropina (ACTH) y de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En roedores se ha encontrado que el ANP puede reducir los niveles de ansiedad, mientras que CNP tiene el efecto contrario (7,10). También se ha comprobado en que el ANP administrado por vía intranasal es un inhibidor seguro y factible de la actividad pituitario-adrenal, sugiriéndose la acción directa del péptido en el sistema nervioso central e inhibiendo al eje hipotálamo-pituitario-adrenal por estimulación a nivel hipotalámico (11).

En los seres humanos, se describieron niveles más bajos de ANP en pacientes con trastornos relacionados con la ansiedad, incluido el trastorno de pánico, y en estrés posttraumático. Los ataques de pánico inducidos experimentalmente fueron seguidos por un aumento en los niveles plasmáticos de ANP, que era más rápido y más pronunciado en los pacientes con trastorno de pánico

en comparación con los controles. Estas observaciones han sugerido un potencial terapéutico para los agonistas de ANP en el tratamiento de los trastornos relacionados con la ansiedad (7, 12).

A partir de todas estas observaciones, en este trabajo se estudia la posible relación entre los niveles plasmáticos de ANP y diferentes grados de ansiedad y depresión, proponiendo a este péptido como un nexo en la vinculación cerebro-corazón desde la perspectiva de la PNIE. Para ello se delinearon los siguientes dos objetivos específicos:

- a) Evaluar la presencia de ansiedad y depresión a través de los inventarios de Beck.
- b) Analizar la posible correlación entre los niveles plasmáticos de ANP y los estados de depresión y ansiedad.

Materiales y métodos

Se trató de un estudio exploratorio con diseño observacional y transversal.

Muestra

30 consultantes en el área de Salud Mental del Hospital Provincial de Río Tercero, Provincia de Córdoba, Argentina.

Criterios de exclusión

Niños, disnea grado 4, insuficiencia cardíaca, asma severa, sospecha clínica de tromboembolia del pulmón, estenosis aortica y/o disfunción renal.

Procedimiento para la recolección de datos y consideraciones éticas

La investigación tuvo lugar durante el año 2017. Se procedió según los lineamientos pautados por el Comité de Bioética del Hospital Nacional de Clínicas, por lo que esta investigación se encuentra registrada en el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, con los siguientes números de Registro Provincial de Investigación en Salud (RePIS): Número de RePIS de investigación original 3148 con N° de inscripción de enmienda N° 5911, N° de RePIS del centro Investigador 98 y RePIS N° 776 de la Investigadora principal Karina del Valle Olivieri.

Previo a la realización de los procedimientos pertinentes, a los involucrados se les leyó y entregó para ser firmada, una hoja con información acerca de qué se trataba la investigación, quiénes eran sus responsables y quiénes se harían cargo de las posibles complicaciones de esta.

Se extrajo sangre a los voluntarios. Se analizaron los niveles plasmáticos de ANP mediante la técnica de ELISA, utilizando anticuerpos monoclonales específicos del laboratorio MyBiosource. Este ensayo tiene una alta sensibilidad y una adecuada especificidad para la detección de ANP. No se observa reactividad cruzada significativa ni interferencia entre ANP y análogos. La detección

de rango es 7.813-500 pg/ml y su sensibilidad <4.688 pg/ml. A las muestras sanguíneas mencionadas se les realizó doble testeo, otorgando una mayor fiabilidad a las muestras. Fueron administradas las escalas psicológicas el mismo día en que se realizaban las extracciones de sangre. Los instrumentos de medición psicológicos fueron:

- a) Inventario de depresión de Beck II (Beck Depression Inventory BDI-II) (13,14), un instrumento de autoinforme que proporciona una medida de la presencia y gravedad de depresión, siendo considerados los siguientes puntos de corte (de 0 a 13 puntos -depresión mínima-; de 14 a 18 -depresión leve-; de 19 a 27 puntos -depresión moderada- y de 28 a 63 puntos -depresión severa). Los análisis de rendimiento diagnóstico informan índices adecuados de validez diagnóstica para detectar personas con depresión clínica, con valores de sensibilidad y especificidad > 70% (15).
- b) Inventario de ansiedad de Beck (Beck Anxiety Inventory, BAI) (16,17), un instrumento de autoinforme que proporciona una medida de la presencia y gravedad de la ansiedad, siendo considerados los siguientes puntos de corte (de 0 a 7 puntos -ansiedad mínima-; de 8 a 15 -ansiedad leve-; de 16 a 25 puntos -ansiedad moderada- y de 26 a 63 puntos -ansiedad severa). Respecto a los análisis de rendimiento diagnóstico, al igual que en el BDI-II, se revelaron índices adecuados de validez diagnóstica para detectar personas con trastorno de ansiedad, con sensibilidad y especificidad > 70% (17).

Análisis de datos

Se utilizó un programa estadístico informatizado donde se calculó la estadística descriptiva mediante distribución de frecuencias y se hizo uso de estadísticos de comparación de medias ANOVA, Bonferroni (post hoc) y Prueba T así también como estadísticos de correlación para variables ordinales: Tau-b de Kendall, Tau-c de Kendall y Gamma, considerando significativa una $p < 0,05$.

Debido a la no presencia de un valor de referencia estandarizado para ANP en relación con el malestar psicológico -ansiedad y depresión-, para proceder al análisis estadístico en primera instancia se tomaron los valores plasmáticos de ANP de la muestra según su media y desviación estándar. Luego se recategorizaron los resultados de la muestra en tres rangos iguales: a) valores bajos entre 0 y 43 pg/ml, b) valores medios entre 44 y 86 pg/ml y c) valores altos entre 87 y 129 pg/ml.

Resultados

Respecto a los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra, en la Tabla 1 se informa edad, sexo, diagnóstico del equipo de salud mental y medicación psiquiátrica prescrita.

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de la muestra (n=30).

	%	media
Edad		47 años
Sexo		
Mujer	75%	
Hombre	25%	
Diagnóstico del equipo de salud mental		
Trastorno de ansiedad	50 %	
Depresión	25 %	
Borderline	5,6%	
Mixto (ansiedad + depresión)	2,8%	
Medicación psiquiátrica		
Sí	66,7%	
No	33,3%	
Tipo de medicamento prescripto		
Ansiolítico + antidepressivo	33,3%	
Ansiolítico	26,7%	
Antidepressivo	3,3%	
Antipsicótico	3,3%	
Ninguno	33,3%	

Cabe aclarar que los participantes del estudio no presentaban patología cardiovascular como así tampoco recibían medicación cardiológica que pudiese afectar los valores de ANP. Asimismo, al contrastar los valores de ANP con las variables sociodemográficas (sexo, edad) y clínicas recolectadas (diagnóstico del equipo de salud mental y medicación psiquiátrica), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Para el total de sujetos estudiados el ANP plasmático arrojó una media de 24,89 pg/ml y una desviación estándar de 19,24 pg/ml. Al recodificarse como variable ordinal los valores de los niveles plasmáticos de ANP se distribuyeron de la siguiente manera: 75,0% valores bajos, 19,4% valores medios y 5,6% valores elevados.

Tras la administración de los inventarios de ansiedad y depresión de Beck, entre los datos descriptivos rele-

Tabla 2. Distribución de frecuencia entre BDI-II y ANP.

		ANP			Total	
		Valores bajos	Valores medios	Valores elevados		
BDI-II	Mínimo	Recuento	6	4	1	11
		% del total	20,0%	13,3%	3,3%	36,7%
	Leve	Recuento	6	0	1	7
		% del total	20,0%	0,0%	3,3%	23,3%
	Moderado	Recuento	0	2	0	2
		% del total	0,0%	6,7%	0,0%	6,7%
Severo	Recuento	10	0	0	10	
	% del total	33,3%	0,0%	0,0%	33,3%	
Total	Recuento	22	6	2	30	
	% del total	73,3%	20,0%	6,7%	100,0%	

Tabla 3. Distribución de frecuencia entre BAI y ANP.

		ANP			Total	
		Valores bajos	Valores medios	Valores elevados		
BAI	Mínimo	Recuento	7	2	2	11
		% del total	23,3%	6,7%	6,7%	36,7%
	Leve	Recuento	10	1	0	11
		% del total	33,3%	3,3%	0,0%	36,7%
	Moderado	Recuento	5	3	0	8
		% del total	16,7%	10,0%	0,0%	26,7%
Total	Recuento	22	6	2	30	
	% del total	73,3%	20,0%	6,7%	100,0%	

vantes, el 33,3% obtuvo depresión severa en el BDI-II y valores bajos de ANP en sangre (Tabla 2), mientras que el 33,3% de los pacientes registró ansiedad leve en el BAI y bajos niveles de ANP (Tabla 3).

Al realizar análisis de correlación entre los niveles de ansiedad y depresión de Beck, se observó una asociación negativa, con significación estadística entre los estados

depresivos evaluados con el BDI-II y los niveles plasmáticos de ANP ($p < 0,05$) (Tabla 4), lo cual sugiere que, en los sujetos de la muestra seleccionada con niveles de depresión severa de Beck, los niveles de ANP en plasma estaban disminuidos. También se observó una correlación negativa entre los estados ansiógenos de Beck y las concentraciones de ANP, pero sin significación estadística.

Tabla 4. Correlaciones entre los estados de Beck (BDI-II y BAI) y los niveles del ANP.

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
BDI-II y ANP	Nominal por nominal	Tau-b de Kendall	-,330	,129	-2,388	,017
	Ordinal por ordinal	Tau-c de Kendall	-,267	,112	-2,388	,017
		Gamma	-,541	,203	-2,388	,017
	N de casos válidos			30		
BAI y ANP	Nominal por nominal	Tau-b de Kendall	-,063	,191	-,330	,741
	Ordinal por ordinal	Tau-c de Kendall	-,050	,151	-,330	,741
		Gamma	-,115	,345	-,330	,741
	N de casos válidos			30		

Discusión

Hallazgos previos sugieren interrelaciones existentes entre el psiquismo, el SNC y una hormona secretada por el corazón denominada ANP. La investigación preclínica ha ahondado en el ANP y sus mecanismos de acción en el SNC, atribuyendo a dicha hormona cardíaca efectos ansiolíticos y reductores del estrés, ello en función de su acción inhibitoria sobre el eje HPA (11). Un pequeño número de estudios en población humana ha dado cuenta de la movilización de los valores de ANP en relación a factores psicológicos (8,9,12). Con motivo de contribuir a esta incipiente línea de investigación, se examinaron los valores de ANP en adultos y su posible relación con las puntuaciones de los inventarios de ansiedad y depresión de Beck en un pequeño grupo de consultantes a un servicio de salud mental.

En tal dirección se contrastaron estadísticamente los estados de ansiedad y depresión de Beck con los niveles de ANP en sangre. Teniendo en cuenta estudios previos (7,9,12), se esperaba hallar una asociación negativa significativa entre la ansiedad y el ANP. Si bien se hallaron asociaciones negativas entre los valores de ANP y los estados de ansiedad de Beck, estas no alcanzaron significación estadística. Es posible que una muestra más amplia facilite la detección de esas asociaciones.

Asimismo, se persiguieron posibles relaciones entre los estados de depresión de Beck y el ANP. Aquí resultó el principal hallazgo del estudio, observándose una asociación negativa y estadísticamente significativa entre los valores de ANP y el estado depresivo de Beck. Más precisamente, se registraron bajos niveles de ANP en sujetos con puntuaciones de depresión severa en el Inventario de Beck.

El hallazgo de una asociación entre depresión y ANP no debería de sorprendernos si consideramos que el estrés, la ansiedad y la depresión en ocasiones son parte de un mismo espectro o continuum, presentando una serie de características clínicas y neurobiológicas en común (18). Esto se evidencia, por ejemplo, en la alta comorbilidad entre trastornos de ansiedad y cuadros depresivos.

Una de esas vías neurobiológicas compartidas es el eje HPA. Es ampliamente conocida la importante par-

ticipación de la desregulación del eje HPA en los estados de estrés y depresión; la mayoría de los sujetos con depresión y estrés crónico presentan un estado de hiperactivación del eje HPA, con hiperactividad CRH e hipercortisolismo (19,20). Esta activación HPA estimula la actividad del sistema central del estrés, la amígdala, y el locus coeruleus cerebral, produciendo un estado de activación simpático-adrenérgico, con aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca entre otros efectos adrenérgicos.

Como ya vimos, el ANP se libera como respuesta al aumento de la tensión arterial y actúa modulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona con el fin de reducir el agua y el sodio para disminuir la tensión arterial; por lo tanto, en los pacientes depresivos el ANP se debería encontrar normal o elevado.

Finalmente, como se informó, el ANP ejerce un efecto inhibitorio sobre el eje HPA, tal vez como un intento fisiológico de contra-regulación, o feedback negativo ante el incremento de la actividad cardíaca producto de la activación adrenérgica: una “señal” desde el corazón al cerebro.

Sin embargo, sucede que en la mayoría de nuestros pacientes depresivos encontramos lo opuesto: valores significativamente bajos de ANP. Esto permitiría suponer que no responde bien, o se encuentra inhibido, el mecanismo de contra-regulación o *feedback* en pacientes depresivos. Todo esto significaría que el sistema de ANP sería otro de los circuitos neurofisiológicos desregulados en los pacientes depresivos.

Es preciso agregar que esta investigación constituye un pequeño reporte de casos de alcance exploratorio y de corte transversal. A los efectos de enmendar las limitaciones metodológicas informadas, se sugiere en futuras investigaciones la inclusión de diseños longitudinales que permitan establecer medidas repetidas de la muestra y mediciones de marcadores biológicos de ansiedad y depresión -como el cortisol y la enzima alfa amilasa-. Además, próximos estudios podrían efectuar una valoración clínica más exhaustiva de la ansiedad y la depresión, e incluir grupo de control. También se sugiere examinar las variaciones de ANP antes y después de dar inicio al tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico. ■

Referencias bibliográficas

1. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis - Review Article. *J Med Life*. 2015; 8(3): 266-271.
2. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulatio*, 2017; 135(24): 2426-2441.
3. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1345: 25-35.
4. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985; 230(4727): 767-770.
5. Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(1): 83-90.
6. Hodes A, Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 201.

7. Wiedemann K, Jahn H, Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behavior. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108(1): 5-13.
8. Smith P, Tuomisto MT, Blumenthal J, Sherwood A, Parkkinen L, Kähönen M et al. Psychosocial correlates of atrial natriuretic peptide: a marker of vascular health. *Ann Behav Med*. 2013; 45(1): 99-109.
9. Koopmann A, Leménager T, Wolf ND, Reinhard I, Hermann D, Koch J et al. The impact of atrial natriuretic peptide on anxiety, stress and craving in patients with alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2014; 49(3): 282-286.
10. Porzionato A, Macchi V, Rucinski M., Malendowicz LK, De Caro R. Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010; 280: 1-39.
11. Perras B, Schultes B, Behn B, Dodt C, Born J, Fehm HL. Intranasal atrial natriuretic peptide acts as central nervous inhibitor of the hypothalamo-pituitary-adrenal stress system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9): 4642-4648.
12. Kellner M, Jahn H, Wiedemann K. Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. *Expert Rev Neurother*. 2003; 3(3): 381-386.
13. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation 1996.
14. Sanz J, Perdigón A, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*, 2003; 14: 249-280.
15. Beck AT, Steer RA y Brown GK. Manual BDI-II. Inventario de depresión de Beck II (adaptación española: Sanz, J. y Vázquez, C.) Madrid: Pearson 2011.
16. Beck AT y Steer RA. Manual for the Beck Anxiety Inventory. San Antonio, TX: The Psychological Corporation 1993.
17. Beck AT y Steer RA. Manual for the Beck Anxiety Inventory (Spanish adaption of Sanz J.). Madrid: Pearson Education; 2011.
18. Martino P. Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica. El rol central del cortisol. Cuadernos de Neuropsicología, 2014; 8(1): 60-75.
19. Gold PW, Machado-Vieira R y Pavlatou M. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plasticity*. 2015, 581976, 11.
20. Gold PW. y Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*. 2002, 7(3): 254-75.