

# Estrés y depresión como factores pronósticos en pacientes con enfermedad coronaria

Tesis Doctoral - Marcela Henao Pérez



Imagen de Wolfgang Brauner en Pixabay

# **TESIS DOCTORAL**

## **Estrés y depresión como factores pronósticos en pacientes con enfermedad coronaria**

**Marcela Henao Pérez**

**UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE**

**Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular**

**Director de tesis: Dr. Juan Carlos López Ramos**

**Tutor de tesis: Dr. Juan Carlos López Ramos**

**Sevilla, 2021**

## Agradecimientos

Siempre me he interesado en la salud mental y cómo ésta puede afectar la salud física de las personas. En los inicios de mi pregrado, el docente de la cátedra de fisiología nos dio a conocer los primeros estudios sobre psiconeuroinmunología y desde ahí empezó mi pasión por esta disciplina científica, la cual me dio respuestas a muchas de mis inquietudes sobre la interacción mente – cuerpo y medio ambiente.

Con el transcurso de los años he contado con personas maravillosas que también creen en este sueño, como lo es mi hermana Julieta Henao Pérez quien a través de su amor a la inmunología y a la investigación me llevó paso a paso en el entendimiento de esta disciplina.

La vida me dio la oportunidad de estudiar neurociencias y conocer a personas increíbles y compasivas en la UPO, quienes me mostraron como continuar este camino y me brindaron apoyo y confianza al recomendar mi futuro tutor y director de tesis.

No habría podido continuar con este sueño de no haber sido por el apoyo incondicional y confianza de la Dra. Mariantonia Lemos Hoyos quien me permitió trabajar con ella y su proyecto de enfermedad cardiaca y salud mental. De igual manera, agradezco a la Dra. Diana Carolina López Medina por su gran ayuda en la recolección, análisis de los datos y entendimiento de los resultados.

Por supuesto, agradezco enormemente el acompañamiento de mi familia, al creer en mi a pesar del paso del tiempo y brindarme siempre su amor, han sido uno

de mis principales pilares para continuar a pesar de la adversidad. A ti, mi Jacques,  
gracias por tu amor, comprensión y compañía siempre.

*“No hay cambio en la mente ni en el alma que no se refleje en el cuerpo; ni cambio en el cuerpo que no se refleje en la psique”  
Aristóteles*

# Contenido

Índice de abreviaturas .....	10
1. Introducción .....	12
1.1. Enfermedades crónicas no transmisibles: Enfermedad Cardiovascular ..	12
1.2. Enfermedad Cardiovascular y factores de riesgo psicosocial .....	14
1.3. Homeostasis, alostasis, carga alostática y biomarcadores .....	17
1.4. Estrés y enfermedad cardiovascular .....	19
1.5. Depresión y enfermedad cardiovascular .....	24
1.6. Cribado y abordaje para depresión y/o estrés en pacientes con enfermedad coronaria.....	27
2. Hipótesis.....	30
3. Objetivos .....	30
3.1. Objetivo general .....	30
3.2. Objetivos específicos .....	30
4. Materiales y métodos .....	31
4.1. Enfoque metodológico de la investigación .....	31
4.2. Población .....	31
4.2.1. Criterios de selección.....	32
4.2.2. Diseño muestral .....	32
4.3. Recolección de la información.....	33
4.4. Plan de análisis.....	36

5.	Consideraciones éticas.....	40
6.	Resultados .....	41
6.1.	Características de la población .....	41
6.2.	Factores de riesgo cardiovasculares y complicaciones más frecuentes durante la hospitalización.....	43
6.3.	Variables clínicas .....	44
6.4.	Depresión y estrés en la población de estudio .....	45
6.4.1.	Depresión, estrés y variables demográficas en el ingreso hospitalario (momento cero).....	46
6.4.2.	Depresión, estrés y variables clínicas momento cero .....	47
6.5.	Análisis de tiempo al evento.....	53
6.5.1.	Análisis de tiempo al evento: complicaciones .....	57
6.5.2.	Análisis de tiempo al evento: muerte .....	61
6.5.3.	Análisis de tiempo al evento: reinfarto .....	65
7.	Discusión.....	69
8.	Conclusiones .....	86
	Bibliografía .....	87

## Lista de tablas

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la población de estudio (145 pacientes con enfermedad coronaria).....	42
Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en la población de estudio .....	43
Tabla 3. Variables clínicas en el momento de la hospitalización y 3 meses post-hospitalización.....	45
Tabla 4. Número de seguimientos psicológicos en la población de estudio.....	46
Tabla 5. Análisis de asociación depresión y variables sociodemográficas tiempo 0.....	46
Tabla 6. Análisis de asociación estrés y variables sociodemográficas tiempo 0 ....	47
Tabla 7. Análisis de asociación depresión, estrés y antecedentes patológicos .....	48
Tabla 8. Análisis bivariado depresión y variables clínicas tiempo 0.....	50
Tabla 9. Análisis bivariado estrés y variables clínicas tiempo 0 .....	52
Tabla 10. Distribución de la evolución de los eventos evaluados depresión y estrés en el momento 0 y a los 3 meses .....	57
Tabla 11. Complicaciones a 5 años según depresión y estrés en pacientes con enfermedad coronaria.....	58
Tabla 12. Regresión de Cox. Complicaciones a 5 años ante la presencia de depresión .....	60
Tabla 13. Regresión de Cox. Complicaciones a 5 años ante la presencia de estrés.....	61
Tabla 14. Mortalidad a 5 años según depresión y estrés en pacientes con enfermedad coronaria.....	62
Tabla 15. Regresión de Cox. Mortalidad a 5 años ante la presencia de depresión.....	64
Tabla 16. Regresión de Cox. Mortalidad a 5 años ante la presencia de estrés .....	65

Tabla 17. Reinfarto a 5 años según depresión y estrés en pacientes con enfermedad coronaria .....	65
Tabla 18. Regresión de Cox. Reinfarto a 5 años ante la presencia de depresión..	67
Tabla 19. Regresión de Cox. Reinfarto a 5 años ante la presencia de estrés .....	68

## Lista de figuras

Figura 1. Flujograma selección y seguimiento de pacientes con y sin depresión. .	54
Figura 2. Flujograma selección y seguimiento de pacientes con y sin estrés. ....	55
Figura 3. Complicaciones a 5 años según depresión en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y 3 meses post hospitalización.....	59
Figura 4. Complicaciones a 5 años según estrés en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post-hospitalización. .....	59
Figura 5. Mortalidad a 5 años según estrés en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post-hospitalización.....	63
Figura 6. Mortalidad a 5 años según depresión en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post-hospitalización .....	63
Figura 7. Reinfarto a 5 años según depresión en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización. .....	66
Figura 8. Reinfarto a 5 años según estrés en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización.....	66

## Índice de abreviaturas

ACTH, *adrenocorticotropic hormone, hormona adrenocorticotrópica*

AVP, arginina vasopresina

CRH, *corticotrophin releasing hormone, hormona liberadora de corticotropina*

DM, diabetes mellitus

ECV, enfermedades cardiovasculares

eNOS, endothelial *nitric oxide synthase, óxido nítrico sintetasa*

FC, frecuencia cardiaca

FE, fracción de eyección

FNT  $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$

HDL, *high density lipoproteins, lipoproteína de alta densidad*

HbA1c, hemoglobina glucosilada

HHA, hipotálamo-hipófisis-adrenal

HTA, hipertensión Arterial

IAM, infarto agudo de miocardio

IL-6, interleuquina -6

IMC, índice de masa corporal.

LDL, *low density lipoproteins, lipoproteína de baja densidad*

NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B, factor nuclear  $\kappa$ B*

PAS, presión arterial sistólica

PAD, presión arterial diastólica

PCR, proteína C reactiva

PHQ-9, *patient health questionnaire, cuestionario sobre la salud del paciente*

POMC, pro-opiomelanocortina

PSS, *perceived stress scale, escala de estrés percibido*

RASS, *renin-angiotensin-aldosterone, renina-angiotensina-aldosterona*

ROS, *reactive oxygen species, especies reactivas de oxígeno*

SaO<sub>2</sub>, saturación arterial de oxígeno

SAM, simpático adrenomedular

SNS, sistema nervioso simpático

TEPT, trastorno de estrés postraumático

TSH, *thyroid-stimulating hormone, hormona estimulante de la tiroides*

## **1. Introducción**

### **1.1. Enfermedades crónicas no transmisibles: Enfermedad**

#### **Cardiovascular**

Las enfermedades crónicas son consideradas patologías de evolución prolongada que no se resuelven espontáneamente y que rara vez alcanzan una cura, son de etiología múltiple, asociadas a diferentes factores de riesgo y representan una gran carga social, económica y personal (1). Las enfermedades crónicas no transmisibles son un problema creciente de salud pública a nivel mundial; la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2012 comunicó que, de los 56 millones de muertes reportadas, el 63% (38 millones) se atribuyó a enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas y cáncer, de los cuales, 28 millones sucedieron en países con bajos y medianos ingresos (2). Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado, la OMS informa que alrededor del 80% de las enfermedades crónicas no transmisibles se presentaron en países en desarrollo (3); esta creciente carga de enfermedad se puede atribuir a múltiples factores, como el incremento en la proporción de población mayor de 65 años (4), aumento en la prevalencia de factores de riesgo en estas regiones, así como un acceso limitado a los servicios de salud tanto en la prevención como en el tratamiento (5).

En Colombia, las enfermedades crónicas no transmisibles son un problema nacional de salud pública que afectan a las poblaciones con mayor vulnerabilidad

económica y social. De estas enfermedades crónicas no transmisibles, las enfermedades cardiovasculares (ECV) hacen parte del llamado grupo de enfermedades de alto costo, convirtiéndolas en un alto riesgo para la estabilidad económica del sistema de salud (6).

En el mundo, las ECV fueron la principal causa de muerte en el 2012 y ocasionaron 17,5 millones de defunciones (46%) por enfermedades no transmisibles. De estas muertes, se estima que 7,4 millones se debieron a cardiopatía isquémica y 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares (2). En los Estados Unidos representó el 31.9% de las muertes en el 2010 y se espera que la prevalencia de ECV aumente un 10% entre el 2010 y el 2030 (7).

En Colombia, en un estudio sobre salud de la población entre los años 1953 al 2013, se reportó que la enfermedad cardiovascular se ha ido consolidando como la principal causa de muerte; las enfermedades isquémicas del corazón pasaron de 52 muertes por 100.000 habitantes en 1998 a 64 en el año 2010, convirtiéndose en la primera causa muerte en el país superando incluso a las muertes por homicidio (8). En otro estudio realizado entre el 2008 y el 2012, el 75% de las defunciones se atribuyeron directamente a enfermedades no transmisibles, de las cuales las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de muerte, aportando una tasa de 129,8 fallecidos por cada 100 mil habitantes (9). Según informes del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), en el año 2019 en Colombia se reportaron 244.355 defunciones, siendo la enfermedad isquémica del corazón la primera causa con un 16% (10).

Estas enfermedades traen como principales consecuencias un elevado número de muertes evitables a edades tempranas y la aparición de complicaciones clínicas que generan diversos grados de discapacidad, tales como el infarto de miocardio, la falla renal, o los eventos cerebro-vasculares, entre otros (11).

## **1.2. Enfermedad Cardiovascular y factores de riesgo psicosocial**

Aunque la mayoría de los estudios en ECV se han centrado principalmente en el papel de los factores biológicos (dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, sedentarismo, sobrepeso, tabaquismo, etc.), en los últimos años han cobrado fuerza estudios que se han enfocado en el papel de los factores psicológicos en la etiología y pronóstico de estas enfermedades (12, 13). La ansiedad, la depresión y el estrés se encuentran entre los factores de riesgo psicológicos más importantes para enfermedad coronaria, incluso después de controlar los factores de riesgo biológico (13-15).

El estudio INTERHEARTH presentó asociaciones convincentes entre los factores de riesgo psicosocial y riesgo de infarto agudo de miocardio; en Latinoamérica, este estudio evidenció cómo el estrés psicosocial persistente está asociado a padecer infarto agudo de miocardio (OR, 2.81; 95% IC, 2.07 - 3.82) con un riesgo similar a los factores tradicionales; sin embargo, la depresión mostró un

OR de 1,17 (IC 95%, 0.98 – 1.38), más bajo que el observado en otras regiones (16, 17).

Como se ha mencionado, los efectos del estrés y la depresión en el ser humano han sido identificados como factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, pocas veces son tenidos en cuenta en la consulta médica. En Colombia son escasas las investigaciones que se enfocan en el estudio de los factores de riesgo psicosocial y la enfermedad coronaria; un estudio transversal realizado en Medellín, Colombia, con pacientes con ECV y controles, evidenció que los pacientes cardíacos presentaban niveles mayores de depresión en comparación con los controles y que por cada punto en el PHQ-9, el riesgo de tener enfermedad coronaria incrementaba un 12% (OR,1.12 IC 95%, 1.04–1.21); esta relación podría estar mediada por el tabaquismo y la hipertensión arterial (18, 19). En otra población colombiana de 167 pacientes se encontró que el afecto negativo es el factor común entre la depresión, la ansiedad y la ira rasgo, y se corroboró la existencia de este afecto como factor de orden superior ( $X^2 = 3.42$ ,  $p > 0.05$ ; CFI  $> 0.95$ , TLI  $> 0.95$ , SRMS  $< 0.05$ ), lo cual resalta la importancia de considerar modelos dimensionales para el abordaje de la emoción en esta población (20). Arévalo et al (21) en un estudio transversal en 33 pacientes diagnosticados con síndrome coronario agudo (SCA), detectaron síntomas depresivos en el 63,63% de los participantes; los autores concluyen que en pacientes hospitalizados por SCA, la presencia de síntomas depresivos es frecuente y que factores como el desempleo, la inversión patológica de la onda T y el consumo de cigarrillos parecen

estar asociados con la presencia de síntomas depresivos tras un evento coronario agudo.

Es necesario que el personal de salud comprenda los complejos cambios neuroinmunohormonales que resultan en respuesta al estrés crónico y la depresión y cómo impactan al sistema cardiovascular. No obstante, a pesar de las dificultades en nuestro medio, en otras regiones del mundo se han realizado avances a través de estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales, en los cuales se han evaluado varios estresores psicosociales (estrés laboral, inseguridad laboral, ansiedad, depresión, etc.) y sus efectos sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares (22-25). A esto se suman los aportes por parte de la psiconeuroinmunoendocrinología, la cual investiga las múltiples interacciones entre el sistema nervioso, endocrino e inmune, dando lugar a la comprensión de los mecanismos a través de los cuales los estresores percibidos pueden ser traducidos en cambios fisiológicos (26).

Se debe resaltar que en el año 2020 se estimó que las enfermedades derivadas o relacionadas con el estrés fueron la segunda causa de discapacidad en el mundo, según el informe de salud mundial de 2001 de la OMS (27).

### **1.3. Homeostasis, alostasis, carga alostática y biomarcadores**

Los modelos homeostáticos tradicionales definen la salud como un estado en el que todos los parámetros fisiológicos operan dentro de los valores normales, a través de mecanismos que mantienen invariables las condiciones del medio interno de un organismo, a pesar de las grandes oscilaciones del medio externo (28). En cambio, el término alostasis se refiere al proceso mediante el cual un organismo mantiene la estabilidad fisiológica cambiando los parámetros de su medio interno al adaptarlos adecuadamente a las demandas ambientales (29). Se comprende entonces, que la alostasis es la extensión del concepto de homeostasis y representa el proceso de adaptación de los sistemas fisiológicos complejos a los desafíos físicos, psicosociales y ambientales (30). Cuando el individuo permanece bajo estrés crónico o cuando los sistemas alostáticos permanecen activados cuando ya no son necesarios, los mediadores de la alostasis pueden producir un desgaste en el cuerpo y el cerebro que se ha denominado "carga alostática", llevando a que los sistemas fisiológicos no puedan adaptarse (31). El modelo de carga alostática expande la teoría de la alostasis aplicándola a las causas y efectos del estrés crónico (32).

Se ha descrito que una carga alostática elevada predice un mayor riesgo de disminución en el funcionamiento cognitivo y físico, así como para la enfermedad cardiovascular (33). Hallazgos de varios estudios sugieren que está asociado con peores afecciones de salud y desempeña un papel importante en la susceptibilidad, el curso y el resultado de las enfermedades cardiovasculares (34).

Es importante resaltar que la percepción de la amenaza y la movilización de estos mecanismos alostáticos están fundamentalmente determinados por las diferencias individuales en los factores constitucionales (genética, desarrollo, experiencia), de comportamiento (hábitos de salud) e históricos (trauma / abuso, eventos importantes de la vida, entornos estresantes), determinando de esta manera la capacidad de adaptación frente a eventos estresantes (35).

Uno de los principales desafíos ha sido determinar la carga alostática, para lo cual se han utilizado la combinación de biomarcadores cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardiaca, variabilidad de la frecuencia cardiaca, etc.) neuroendocrinos (norepinefrina, epinefrina, cortisol, etc.), metabólicos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, glicemia, hemoglobina glucosilada, etc.), inmunes (PCR, IL-6, FNT  $\alpha$ , etc.) y antropométricos (índice de masa corporal, relación cintura-cadera, porcentaje de grasa corporal, etc.) (32). Se han considerado también marcadores psicológicos, por ejemplo, Fava et al. (36) introdujeron criterios clinimétricos para evaluar el síndrome de sobrecarga alostática basado en: a) las fuentes actuales de angustia identificables en forma de estrés agudo o crónico, y b) síntomas psiquiátricos (DSM-IV) o síntomas psicósomáticos o deterioro significativo en el funcionamiento social u ocupacional o en el bienestar psicológico que se produce dentro de los 6 meses posteriores al inicio del factor estresante.

## 1.4. Estrés y enfermedad cardiovascular

Los términos estrés y factores de riesgo psicosocial son usados en algunas ocasiones indistintamente; sin embargo, debe trazarse una diferencia clara entre ambos términos (37). El estrés es un proceso dinámico, que involucra tanto factores internos como externos: las características propias del individuo y las circunstancias que le acontecen, así como las interacciones que se establecen entre ellos, mientras que los factores de riesgo psicosocial se encuentran dentro de los estresores, es decir, de los estímulos percibidos por los sentidos, que al ser interpretados por el cerebro como amenaza a la homeostasis provocan una respuesta de estrés.

Los efectos que el estrés causa en el organismo son el resultado de la interpretación, valoración y evaluación que el cerebro hace respecto a los estresores o estímulos que son percibidos por los sentidos; por lo tanto, si el evento estresante es considerado como una situación sobre la cual no se posee control, se activan varios sistemas, principalmente el circuito hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y simpático adrenomedular (SAM), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RASS, del inglés *renin-angiotensin-aldosterone*) y el sistema colinérgico, los cuales tienen como propósito acceder y movilizar los depósitos y sustratos del metabolismo, y modular la respuesta inmune en anticipación y respuesta al estímulo percibido como amenaza. Estos eventos interpretados como amenazas, a nivel del sistema límbico transmiten señales al hipotálamo, lo que resultará finalmente en la liberación por parte del núcleo paraventricular de la Hormona Liberadora de

Corticotropina (CRH, del inglés *corticotrophin releasing hormone*) y de arginina vasopresina (AVP); éstas a su vez activarán la síntesis de pro-opiomelanocortina (POMC), cuya escisión liberará adrenocorticotropina (ACTH, del inglés *adrenocorticotropic hormone*) desde la adenohipófisis. La ACTH actuará luego sobre la corteza suprarrenal para generar glucocorticoides como el cortisol (38). También el hipotálamo, mediante el sistema nervioso simpático (SNS), activará las neuronas simpáticas preganglionares en la médula espinal, cuyas proyecciones a los ganglios nerviosos pre o paravertebrales que se dirigen a diversos órganos, entre ellos la médula adrenal, causarán la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) (39). A su vez, la ACTH, CRH y los glucocorticoides proporcionarán la retroalimentación negativa para modular y cesar las cascadas de señalización activadas y lograr el retorno a la homeostasis. Además, la activación del sistema nervioso autónomo, tanto por la vía central como la aferente, activará los circuitos neuronales eferentes, incluyendo el reflejo colinérgico antiinflamatorio. Si el estresor perdura en el tiempo, la respuesta de estrés también lo hará (estrés crónico), lo cual puede dar lugar al desarrollo o progresión de procesos inflamatorios localizados o sistémicos, como la presentación de enfermedades cardiovasculares o autoinmunes (39, 40).

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se conoce que la exposición al estrés psicológico activa regiones cerebrales, como la corteza prefrontal medial y la corteza insular (12), las cuales conducirán a la activación del eje HHA y del sistema nervioso simpático, lo que puede afectar a las paredes

vasculares, al incrementar la tasa cardíaca, la presión arterial y causar disfunción endotelial, considerada esta última como una de las principales causas para el desarrollo de la aterosclerosis. El estrés, al inducir la activación del eje HHA y del tono nervioso simpático, resulta en la activación del sistema RAAS, lo que resulta en activación y daño endotelial, evidenciado por el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, las que, a su vez, median el reclutamiento, adhesión y trans migración de células inflamatorias a través del endotelio, iniciando así la formación de una placa ateromatosa. Además, el estrés propicia una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado, que puede ser mediada por NFκB (41), caracterizada por el incremento en los niveles de Proteína C reactiva (PCR) (42), IL-6 (43) y TNF-α (44), lo que facilita la progresión de la aterosclerosis, incrementa la presión arterial y disminuye la tasa de variabilidad cardíaca mediante la regulación de la red autonómica central (45). El aumento en la presión de flujo sanguíneo con turbulencia puede generar erosión o ruptura de la placa ateromatosa, favoreciendo la presentación de estados procoagulantes y trombóticos. Además, la respuesta inflamatoria crónica, en presencia del daño endotelial, puede reducir la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, del inglés *endothelial nitric oxide synthase*) e inducir la liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) dando lugar a un medio pro oxidativo que favorece la oxidación del lípidos (46-48). También se ha descrito que el estrés favorece la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, a través de la inducción del sistema endocanabinoide (49).

Por otra parte, el estrés crónico conduce a alteraciones de los receptores mineralcorticoides y glucocorticoides, que actúan como reguladores transcripcionales de los efectos del cortisol en el inicio y terminación de la respuesta al estrés, produciendo atrofia de las células del hipocampo, reducción de la neurogénesis y plasticidad sináptica y alteración de la señalización monoaminérgica, todo lo cual puede conducir a un estado depresivo (50). Además, el estrés causa catabolismo del triptófano (51), el cual es precursor de la serotonina (52), y cuando esto sucede se propician alteraciones del estado de ánimo, incluso en seres humanos sanos (53, 54), presentándose implicaciones clínicas tales como depresión (55, 56) y esquizofrenia (55). Se ha descrito que la depresión y los estresores psicosociales participan en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, ya que favorecen el daño endotelial y el ambiente proinflamatorio (25, 57).

En la literatura se ha estudiado la relación entre enfermedades cardiovasculares y los trastornos relacionados con el estrés, definido este último como un grupo de trastornos psiquiátricos que aparecen luego de la exposición a un evento traumático o estresante. Dependiendo del tipo de estrés, los síntomas reportados y su duración, tales trastornos se clasifican principalmente como reacción de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastorno de adaptación. La presencia de un evento traumático que amenaza la vida es un requisito previo para los dos primeros trastornos, mientras que el trastorno de adaptación generalmente se refiere a la angustia física o psicológica ("síndromes de ajuste") provocada por un cambio de vida significativo e identificable (58). Aunque las estimaciones más altas se han observado en el TEPT, otros trastornos

relacionados con el estrés también confirieron un riesgo considerablemente mayor de enfermedad cardiovascular, independientemente del origen familiar, antecedentes de enfermedades somáticas / psiquiátricas y comorbilidad psiquiátrica (59).

Uno de los desafíos relacionados con el estudio del estrés, es cómo evaluar el efecto inmediato de los trastornos relacionados con el estrés en la enfermedad cardiovascular. Entre las principales preocupaciones está el riesgo de causalidad inversa (los síntomas cardíacos emergen primero y contribuyen al diagnóstico de trastornos relacionados con el estrés) y el sesgo de vigilancia (los pacientes con trastornos relacionados con el estrés tienen más visitas médicas que otros, lo que lleva a una mayor probabilidad de recibir un diagnóstico de enfermedad cardiovascular). Es por ello importante la realización de estudios con un alcance de investigación más amplio que permitan explorar los mecanismos subyacentes entre los diversos subtipos de trastornos relacionados con el estrés y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (59).

## 1.5. Depresión y enfermedad cardiovascular

La depresión es definida como un trastorno mental con propensión episódica y recurrente, caracterizada por la presencia de síntomas afectivos (tristeza patológica, disminución del interés en actividades usualmente placenteras) y que puede estar acompañada por síntomas cognoscitivos, somáticos y psicomotores (60). Es considerada una de las principales causas de discapacidad relacionada con la enfermedad y se estima que sea el principal contribuyente a la carga de morbilidad en el 2030 para los países de ingresos altos (61).

Una de las poblaciones más afectadas son los adultos mayores, en los cuales se estima una tasa de prevalencia en la comunidad entre el 1% y el 3%, y entre el 6% y el 9% en la atención primaria. La presencia de depresión en esta población incrementa el riesgo de demencia, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer y suicidio (62, 63).

La depresión mayor es considerada un factor de riesgo para la presentación de eventos coronarios en la población sana. La prevalencia de depresión entre pacientes con ECV es el doble que la población general; 1 de cada 5 pacientes con enfermedad coronaria está deprimido, lo cual favorece la probabilidad de presentar limitaciones físicas, mala calidad de vida, un mayor riesgo de recurrencias, mortalidad y mayores costos en la atención médica. Además, está claro el vínculo bidireccional entre depresión y ECV, en donde se refuerzan mutuamente (64-66).

Según lo expuesto anteriormente en relación a los efectos del estrés en la salud cardiovascular, se debe reiterar el vínculo existente entre estrés y depresión,

en donde el estrés se comporta como un factor de riesgo para el desarrollo de estados depresivos, al favorecer alteraciones en diversos sistemas biológicos, como el catabolismo del triptófano o las alteraciones a nivel cerebral (50, 51, 67). Además, la depresión es consecuencia de los mecanismos de afrontamiento utilizados en el proceso de adaptación de una persona al estrés agudo o crónico (67). Por lo tanto, el estrés y la depresión comparten mecanismos de desregulación biológica muy similares que favorecen la presentación de enfermedades cardiovasculares.

Los mecanismos por medio de los cuales la depresión contribuye a la presentación de enfermedad cardiovascular en sujetos previamente sanos incluyen:

- a) mecanismo conductuales, en donde los pacientes depresivos tienden a presentar estilos de vida poco saludables (tabaquismo, consumo de alcohol, mala alimentación, menos actividad física), además de favorecer el retraso en obtener una atención médica oportuna, mala adherencia a los tratamientos y a la rehabilitación (65, 66, 68);
- b) disfunción autonómica, que se ha descrito en pacientes depresivos con predominio de la actividad simpática sobre la parasimpática (65, 66, 69). De acuerdo con la teoría polivagal, este hallazgo de la baja actividad vagal se asocia con un compromiso social reducido y una respuesta conductual menos flexible a los cambios ambientales (70). Entre los métodos de medición de la actividad autonómica más usados en pacientes depresivos, se tiene la variabilidad de la frecuencia cardiaca, encontrándose disminuida en estos pacientes. La disfunción de este sistema ha demostrado su implicación en los síntomas clínicos cardiovasculares como taquicardia e hipertensión, y con el tiempo la aparición de trastornos metabólicos (66);
- c) desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

en pacientes depresivos, en los que se ha descrito hiperactividad del eje HHA, apreciándose niveles elevados de cortisol (66, 69); d) desregulación metabólica, ya que se ha descrito asociación moderada entre depresión y síndrome metabólico, aunque la evidencia más consistente es entre depresión y los componentes relacionados con la obesidad (obesidad abdominal, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia), mientras que las asociaciones con hiperglucemia e hipertensión se confirman con menos frecuencia (71); el tejido adiposo blanco, especialmente en el área abdominal, es un órgano endocrino activo que produce citoquinas y hormonas inflamatorias, lo que contribuye a las respuestas inmuno-metabólicas patogénicas, tanto en el sistema nervioso central como en el resto del cuerpo (66); e) trastornos inmuno inflamatorios, ya que la inflamación es un factor de riesgo común tanto para la depresión como para las ECV y está implicada en el incremento de la comorbilidad observada para ambas afecciones. Se han descrito en diferentes estudios aumentos de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- $\alpha$ . Las acciones de citoquinas proinflamatorias en dianas celulares periféricas, tales como hepatocitos, conducen a la síntesis de proteínas de fase aguda (por ejemplo, PCR) responsables de la respuesta inflamatoria sistémica. Las elevaciones sistémicas crónicas de bajo grado de estas moléculas se consideran anormales y han demostrado aumentar la aparición de morbilidad y mortalidad cardiovascular (66).

## **1.6. Cribado y abordaje para depresión y/o estrés en pacientes con enfermedad coronaria**

En la literatura se han descrito algunos instrumentos de cribado para marcadores de riesgo psicosocial en población coronaria, que incluyen la valoración de diferentes componentes, como el estrés percibido matrimonial o financiero, nivel socioeconómico, aislamiento social, depresión, ansiedad, hostilidad, o tipo de personalidad, entre otros (72, 73).

A pesar del conocimiento que se tiene de la depresión como una de las principales causas de morbilidad y mala calidad de vida entre pacientes con enfermedad cardiovascular (74) y de ser considerada un factor de riesgo independiente para eventos adversos cardiovasculares (16), la literatura ha documentado tasas muy bajas de detección y de manejo de la depresión en esta población (75). En una revisión realizada por Jha, Manish K y col. (76) informan que las estrategias de detección y tratamiento dirigidas a la depresión se han implementado de manera deficiente en esta población, por lo cual proponen un enfoque práctico para su abordaje en pacientes con ECV.

La Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) en 2008 recomendó la aplicación del PHQ-2 y PHQ-9 a todos los pacientes con enfermedad coronaria (77). En 2015 la AHA identificó a la depresión y al trastorno afectivo bipolar como patologías que predisponen a la aterosclerosis acelerada y a la ECV entre jóvenes (78).

Por su parte, la Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP, por sus siglas en inglés) recomienda la detección de depresión durante la hospitalización y a intervalos regulares durante el período posterior al IAM, además del tratamiento con antidepresivos y/o terapia cognitiva conductual (79, 80).

En el continente europeo, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés), recomiendan la detección de rutina de depresión en pacientes con insuficiencia cardiaca (81).

En Colombia, la guía de práctica clínica para enfermedad coronaria (82), no realiza este tipo de recomendaciones, se limita a hablar sobre la rehabilitación cardiaca, que incluye ejercicio terapéutico y soporte por psicología, pero no se tiene en cuenta a la depresión ni al estrés como factores de riesgo que merezcan ser tenidos en cuenta en esta población. Por otro lado, cuando se revisa la guía de práctica clínica de insuficiencia cardiaca, se encuentra que recomiendan el tamizaje de depresión para el ingreso al programa de rehabilitación cardiaca, que se enfoca en el ejercicio regular supervisado, como una de las medidas iniciales para tener en cuenta en la mejoría o no de la calidad de vida del paciente (83).

En cuanto a la guía de práctica clínica para la detección y el manejo de la depresión en adultos (84), se rescata el hecho de la recomendación que hacen frente a las poblaciones que tienen mayor riesgo de presentar un episodio depresivo, en donde se tienen en cuenta a las personas con enfermedades médicas crónicas, especialmente, cuando hay compromiso de la funcionalidad, como es el caso de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, dicha recomendación no es tenida en cuenta en la guía de enfermedad coronaria.

Respecto al estrés, su manejo no forma parte de la mayoría de las guías de tratamiento para enfermedad cardiovascular, subestimando su impacto en esta población; se recomienda que los cardiólogos conozcan el efecto del estrés crónico en la salud de sus pacientes (85) y consideren el cribado basado en cuestionarios y las terapias apropiadas para reducirlo entre los pacientes con riesgo de ECV con altos niveles de estrés percibido o una mayor exposición (86, 87).

## **2. Hipótesis**

La presencia de síntomas de estrés o depresión pueden afectar negativamente las variables clínicas de los pacientes con enfermedad coronaria, y la prolongación en el tiempo de estas dos condiciones en esta población podrían tener un efecto negativo en el pronóstico de estos pacientes.

## **3. Objetivos**

### **3.1. Objetivo general**

1. Establecer en los pacientes con enfermedad coronaria diagnosticados en el Centro Cardiovascular *Somer In Care* durante los años 2013 a 2018, la correlación entre los niveles de depresión y estrés con los hallazgos ecocardiográficos (fracción de eyección), enzimas cardíacas, valores de perfil lipídico, glicemia, PCR y la presentación de nuevos eventos coronarios, hospitalización por complicaciones cardiovasculares o muerte.

### **3.2. Objetivos específicos**

1. Caracterizar la población de estudio según variables sociodemográficas, psicológicas y clínicas.
2. Determinar en los pacientes con evento coronario la correlación entre los niveles de estrés y las alteraciones en los hallazgos ecocardiográficos

(fracción de eyección), enzimas cardíacas, valores de perfil lipídico, glicemia y PCR.

3. Identificar en los pacientes con evento coronario la correlación entre los niveles de depresión y las alteraciones en los hallazgos ecocardiográficos (fracción de eyección), enzimas cardíacas, valores de perfil lipídico, glicemia y PCR.
4. Establecer el pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria y con niveles significativos de estrés y depresión para presentación de nuevos eventos coronarios, hospitalización por complicaciones cardiovasculares o muerte.

## **4. Materiales y métodos**

### **4.1. Enfoque metodológico de la investigación**

- **Enfoque:** cuantitativo
- **Método:** empírico analítico.
- **Diseño epidemiológico:** observacional, analítico de cohorte, longitudinal.

### **4.2. Población**

La población de referencia fueron los pacientes captados para el estudio “*El Modelo de Afectividad Positiva y Negativa y su Relación con la Cardiopatía Isquémica*” de la Psicóloga PhD Mariantonia Lemos Hoyos. En él se tomaron los pacientes con cardiopatía isquémica en la fase aguda (es decir, que el evento

cardíaco se haya presentado en el último mes), confirmada mediante coronariografía o diagnóstico en la historia clínica, atendidos desde el mes de septiembre del 2013 a junio del 2015 en la institución clínica *Somer in care*.

#### **4.2.1. Criterios de selección**

Los criterios de selección del presente estudio corresponden a los establecidos al estudio previamente mencionado, y fueron los siguientes:

Los criterios de inclusión consistieron en ser mayores de edad, con diagnóstico de cardiopatía isquémica, cuyo evento cardíaco debería haberse presentado máximo 30 días antes de la primera evaluación, y que llevaran máximo una sesión del programa de rehabilitación cardiovascular (en el caso de que aplique).

Criterios de exclusión: se descartó a los pacientes con alguna discapacidad cognitiva, neurológica, motora o psiquiátrica que impidiera la adecuada resolución de las pruebas psicológicas. Además, se excluyeron los pacientes que consultaron por dolor precordial de origen no coronario (miocarditis, pericarditis, tromboembolismo pulmonar, etc.).

#### **4.2.2. Diseño muestral**

Para este estudio se continuó con la población de 156 pacientes captados para el estudio "*El Modelo de Afectividad Positiva y Negativa y su Relación con la Cardiopatía Isquémica*", el cual diseñó una muestra no probabilística, delimitada por el criterio de tiempo, donde se invitó a todos los pacientes que cumplían los criterios

de inclusión, durante los 24 meses siguientes al inicio del estudio. Estos pacientes fueron seguidos cada tres meses por un período máximo de 24 meses, de tal forma que las mediciones que se obtuvieron de cada participante dependieron del momento del ingreso al estudio y de su decisión de realizar o no el seguimiento. La recolección de los datos se llevó a cabo por un tiempo superior al establecido, debido a que cuantas más medidas de seguimiento se tuvieran en el tiempo, mayor sería la precisión en los análisis realizados.

Se incluyeron en el actual estudio 145 pacientes, 11 fueron excluidos por no presentar enfermedad coronaria, descartado por los resultados de la coronariografía. Para el análisis de pronóstico para complicaciones, reinfarto y muerte, se logró hacer seguimiento de 96 pacientes a través de la consulta de las historias clínicas cardiológicas, o por llamada telefónica.

### **4.3. Recolección de la información**

Para la adquisición de la información se utilizaron tres instrumentos de recolección, con los cuales se tomaron las variables sociodemográficas, psicológicas y clínicas.

Las variables sociodemográficas y psicológicas fueron recolectadas para el estudio mencionado anteriormente "*El Modelo de Afectividad Positiva y Negativa y su Relación con la Cardiopatía Isquémica*", realizado por la psicóloga PhD Mariantonia Lemos Hoyos, en el que la aplicación de los instrumentos psicológicos

fue realizada por estudiantes de psicología previamente entrenados, en el momento del diagnóstico de la enfermedad coronaria y en los seguimientos establecidos.

Como variables sociodemográficas se recolectaron: edad, sexo, estado civil, estrato socioeconómico, escolaridad, ocupación, fecha de ingreso, fecha de egreso y diagnóstico.

Como factores confusores (antecedentes personales) se establecieron: diabetes, obesidad y sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, infarto previo (enfermedad coronaria previa), insuficiencia cardiaca congestiva, hipotiroidismo, tabaquismo y sedentarismo (actividad física).

Las pruebas psicológicas aplicadas a los pacientes en el momento del ingreso y en los seguimientos posteriores fueron:

- ***Cuestionario de estrés percibido - PSS***: Instrumento de autoinforme para evaluar el nivel de estrés percibido durante el último mes. Consta de 14 ítems con un formato de respuesta de una escala de cinco puntos (88). La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido. Para establecer el punto de corte se trabajó con los valores de la media +/- una desviación estándar, según los datos de la muestra evaluada (89). Su validación en Colombia arrojó un alfa de Cronbach de 0.87 con dos factores (afrentamiento y percepción del estrés), que explicaron el 49.6% de la varianza (90).

Los cuestionarios psicométricos se encuentran entre las herramientas más utilizadas en la investigación del estrés dada su fácil disponibilidad, bajo

costo y asociación con resultados adversos (85). Entre estos test, se encuentra el cuestionario de Estrés Percibido, el cual ha sido aplicado también en poblaciones con riesgo cardiovascular (91-93).

- **PHQ 9:** El PHQ-9 es parte del módulo de evaluación de la depresión del PRIME-MD y consiste en un cuestionario que evalúa cada uno de los nueve criterios del DSM IV en una escala que va desde 0 (para nada) hasta 3 (casi todos los días). Este instrumento es útil, no sólo para diagnosticar depresión, sino que es confiable y válido también para la evaluación de su severidad. Una puntuación total de menos de 8 indica que la persona no tiene depresión, una puntuación total de 8 o 9 indica posible depresión y una puntuación total de 10 o más indica probable depresión. La sensibilidad y especificidad de la prueba son del 88% (94, 95). También se ha descrito que el PHQ-9 es sensible y bastante específico para la detección de depresión clínicamente significativa en pacientes con enfermedad cardíaca (96).

En este estudio se tuvo en cuenta la depresión clínicamente significativa en esta población, por lo cual la variable PHQ-9 se dicotomizó en pacientes deprimidos ( $PHQ-9 \geq 10$ ) y no deprimidos ( $PHQ-9 < 10$ ) (97-99).

El tercer instrumento de recolección utilizado fue para la adquisición de las variables fisiológicas y clínicas, las cuales fueron tomadas de las historias clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico y a los 3 meses posteriores al evento

cardiaco isquémico. Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), glicemia, hemoglobina glicosilada (HbA1C), proteínas C reactiva (PCR), PCR ultrasensible, niveles de troponina I, TSH, fracción de eyección (FE) por ecocardiografía, hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares (fecha y causa de la hospitalización), reinfarto (fecha) y muerte (fecha y causa de muerte). Las variables para análisis de pronóstico para complicaciones, reinfarto y muerte se evaluaron por un periodo de 63 meses a partir del inicio del estudio. Para este fin se realizó la revisión de los seguimientos por cardiología de la institución o a través de llamadas telefónicas a los pacientes que no tuvieran más consultas de seguimiento. La adquisición de esta información fue realizada por dos médicos investigadores previamente entrenados.

#### **4.4. Plan de análisis**

Para los análisis de correlación fisiológica y psicológica al momento del evento coronario se realizaron análisis bivariado. El análisis multivariado se tomó en cuenta sólo si era pertinente y si los resultados eran coherentes con lo que se quería evaluar.

Adicionalmente se realizaron análisis de tiempo al evento (supervivencia) en el grupo de pacientes con diagnóstico de estrés (PSS) y depresión (PHQ 9) al momento de presentar el evento coronario (momento del ingreso) y seguimiento 1 (3 meses post-hospitalización), en el que se determinó el pronóstico para muerte, reinfarto u hospitalización por complicaciones cardiovasculares.

Para el análisis de la información se realizó lo establecido en los objetivos específicos:

Objetivo específico 1: *Caracterizar la población de estudio según variables sociodemográficas, psicológicas y clínicas.*

Se usó un análisis univariado: para las variables cualitativas se determinó la frecuencia absoluta y relativa, se generaron tablas y figuras para su presentación. Para las variables cuantitativas se describieron medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico), de acuerdo con la distribución que siguieran.

Objetivo específico 2: *Determinar en los pacientes con evento coronario la correlación entre los niveles de estrés y las alteraciones en los hallazgos ecocardiográficos (fracción de eyección), enzimas cardíacas, valores de perfil lipídico, glicemia y PCR.*

Se usó un análisis bivariado: de acuerdo con el evento de interés, presencia de estrés concomitantemente con cuadro coronario al momento del ingreso, se realizaron las pruebas t de Student o U de Mann Whitney para analizar la

asociación con variables cuantitativas (fisiológicas). Se consideró un valor  $p$  inferior al 5% como estadísticamente significativo.

Objetivo específico 3: *Identificar en los pacientes con evento coronario la correlación entre los niveles de depresión y las alteraciones en los hallazgos ecocardiográficos (fracción de eyección), enzimas cardíacas, valores de perfil lipídico, glicemia y PCR.*

Se usó un análisis bivariado: de acuerdo con el evento de interés, presencia de depresión concomitantemente con cuadro coronario al momento del ingreso, se realizaron las pruebas  $t$  de Student o  $U$  de Mann Whitney para analizar la asociación con variables cuantitativas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  inferior al 5%.

Objetivo específico 4: *Establecer el pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria y con niveles significativos de estrés y depresión para presentación de nuevos eventos coronarios, hospitalización por complicaciones cardiovasculares o muerte.*

Se evaluó el pronóstico para tres eventos: reinfarto, hospitalización por complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva descompensada o edema agudo de pulmón, Enfermedad Cerebro Vascular, angina estable o inestable sin infarto, arritmias) o muerte por enfermedad coronaria. Se realizaron análisis con la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier.

Se compararon los pacientes según los siguientes grupos: grupo de riesgo, pacientes con cardiopatía isquémica, depresión y estrés; como grupo de no riesgo

se tomaron los pacientes con cardiopatía isquémica sin depresión ni estrés. Además, se realizó comparación en el tiempo: como primer momento de evaluación se tomaron los datos hospitalarios al ingreso y como segundo momento de evaluación se tomaron los datos post-hospitalización (a los 3 meses, que correspondía al primer seguimiento).

Para la realización de las anteriores comparaciones (por grupo y por tiempo de evaluación) se realizó la prueba no paramétrica de Log-Rank test o la prueba de Breslow (Gehan), según el comportamiento de las curvas. Se realizó análisis multivariable de tiempo al evento de manera independiente por medio de la regresión de Cox. Definiendo como factor predictor los cofactores estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

La diferencia entre los pacientes que abandonaron el estudio y los que fueron seguidos se evaluó mediante chi-cuadrado de Pearson, para cada una de las variables.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25 y Excel 2013 para la recolección de los datos.

## 5. Consideraciones éticas

Este proyecto cuenta con la aprobación del comité de ética de la institución *Somer in care*, presentación realizada bajo los estándares internacionales de investigaciones éticas en seres humanos tales como: el informe Belmont, el código de Núremberg y la declaración de Helsinki.

Este estudio verificó la participación voluntaria y registro del consentimiento informado por parte de los pacientes ingresados a la base de datos del proyecto “*El Modelo de Afectividad Positiva y Negativa y su Relación con la Cardiopatía Isquémica*”, en el cual no se puso en riesgo la integridad física de los participantes, y la evaluación psicológica de las personas se aplicó por personal profesional en la que no se trasgredió algún individuo de los estudiados, cumpliendo con el principio de beneficencia del informe Belmont.

En cuanto al cumplimiento de la legislación nacional donde se desarrolla el actual proyecto “ESTRÉS Y DEPRESIÓN COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA”, en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, este proyecto se clasificó como una investigación sin riesgo.

## **6. Resultados**

### **6.1. Características de la población**

Se ingresaron al proyecto los pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria que consultaron a la unidad de cuidado coronario de una institución privada del oriente Antioqueño, durante los periodos de septiembre de 2013 a junio del 2015, a los cuales se les realizó un seguimiento cada 3 meses, por dos años, en los que se le aplicaron pruebas psicológicas para medir estrés y depresión y se recolectaron de las historias clínicas los resultados de la ecocardiografía, perfil lipídico, glicemia, HbA1C, PCR, Troponina I, PA, FC, FR, TSH, SaO2, peso, talla e IMC en el tiempo cero (momento del ingreso hospitalario) y a los 3 meses post-hospitalización. Para los análisis de tiempo al evento (muerte, complicaciones, reinfarto) se hizo un seguimiento de 63 meses, hasta el 1 de diciembre de 2018.

Durante este periodo se captaron 156 pacientes, de los cuales 11 fueron excluidos por presentar dolor precordial de origen no coronario (pericarditis, endocarditis, estenosis aortica, fibrilación ventricular) o por tener coronarias sanas evidenciadas durante el procedimiento de coronariografía.

El estudio se llevó a cabo con 145 pacientes, con una mediana de edad de 65 años (RIC 13,5), el valor mínimo fue de 21 y el máximo de 91 años. Un 66,2% fueron hombres y un 61,4% estaban casados o convivían con su pareja. El 75,2% de los pacientes tenía un nivel educativo básico (primaria o secundaria incompleta)

y el 94,5% eran de procedencia rural. La proporción de personas con estrato socioeconómico bajo fue del 87,6%.

Los diagnósticos más frecuentes al ingreso fueron infarto agudo de miocardio (IAM) (53,1%) y angina inestable (17,9%). Con relación a las intervenciones, el 44,8% fue sometido a angioplastia con *stent* medicado, mientras que al 27,6% le realizaron *bypass* coronario (tabla 1).

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la población de estudio (145 pacientes con enfermedad coronaria)

	n (%)	Me (RIC)
Edad		65 (13,5)
Hombres	96 (66,2)	
Casados o en pareja	89 (61,4)	
Estrato socioeconómico		
Bajo	127 (87,6)	
Medio	5 (3,4)	
Escolaridad		
Primaria	90 (62,1)	
Secundaria incompleta	19 (13,1)	
Bachiller	13 (9)	
Diagnóstico		
IAM	77 (53,1)	
Angina inestable	26 (17,9)	
Angina estable	13 (9)	
Enfermedad aterosclerótica del corazón	20 (13,8)	
Intervenciones		
Angioplastia con <i>stent</i>	65 (44,8)	
Bypass coronario	40 (27,6)	
Manejo farmacológico	27 (18,6)	

n, número de pacientes; Me, Mediana

## 6.2. Factores de riesgo cardiovasculares y complicaciones más frecuentes durante la hospitalización

En relación con los factores de riesgo cardiovasculares en esta población, se encontraron, entre los más frecuentes, el antecedente personal de hipertensión arterial, sedentarismo, dislipidemia y sobrepeso/obesidad. El 24,8% de los pacientes tenía antecedente de IAM. En relación con el consumo de tabaco, el 31,7% de la población fueron fumadores, mientras el 15,9% presentaba tabaquismo activo (tabla 2).

En cuanto a las complicaciones, 45 pacientes presentaron en el tiempo de la hospitalización los siguientes hallazgos: 17 pacientes arritmias (37,8%), 9 pacientes insuficiencia cardiaca congestiva (20%), 8 pacientes complicaciones infecciosas (17,8%) y 6 pacientes complicaciones hemorrágicas (13,3%).

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en la población de estudio

Factores de riesgo cardiovascular	n (%)
HTA	112 (77,2)
Dislipidemia	97 (66,9)
Sobrepeso/obesidad	76 (52,4)
DM	55 (37,9)
IAM	36 (24,8)
Sedentarismo	111 (76,6)
Tabaquismo activo	23 (15,9)

n, número de personas. HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus

### **6.3. Variables clínicas**

De los registros médicos de los pacientes se recolectaron las variables clínicas de laboratorio e imagenológicas en el momento del ingreso al estudio y a los 3 meses post-hospitalización. Se observó que variables como la PCR no fueron frecuentemente ordenadas en el momento del episodio agudo coronario, ni en los seguimientos.

Al analizar estas variables clínicas en el evento agudo, se encontró que en promedio se trataba de una población con sobrepeso (IMC promedio 26.19, DE = 4,45). Adicionalmente, se halló que el 58,6% de la muestra tenía niveles elevados de LDL, siendo este el factor de riesgo más común, seguido por los niveles elevados de triglicéridos (42,75%) y colesterol total (33,1%). En la tabla 3 se describen los promedios de las otras variables clínicas.

A partir de las historias clínicas se logró el seguimiento a los 3 meses post-hospitalización de 95 pacientes, de los que los signos vitales fueron las variables más reportadas, mientras las de laboratorio fueron las menos registradas (tabla3).

Tabla 3. Variables clínicas en el momento de la hospitalización y 3 meses post- hospitalización

	Tiempo 0		Seguimiento 1	
	N	M (D.E.)	n	M (D.E.)
Ecocardiografía FE	141	47,89 (13,35)	39	52,12 (10,51)
Troponina I	108	8,15 (13,46)	0	
PCR	13	37,72 (47,47)	0	
PCR ultrasensible	15	38,60 (58,79)	0	
TSH	108	3,07 (2,75)	0	
Colesterol	116	194,05 (57,74)	18	179,16 (54,17)
Triglicéridos	115	199,38 (187,86)	18	192,11 (123,14)
HDL	111	40,5 (12,03)	18	43,70 (13,61)
LDL	105	119,16 (52,73)	16	91,67 (31,01)
Glicemia	42	138,28 (47,19)	13	106,23 (15,64)
HbA1c	63	6,767 (1,5485)	5	6,54 (,8735)
PAS	145	133,80 (24,46)	95	116,40 (15,15)
PAD	145	75,42 (13,68)	95	70,41 (9,14)
FC	145	72,50 (15,53)	94	70,62 (8,82)
FR	145	17,90 (2,055)	86	16,84 (1,49)
SaO2	143	94,22 (5,57)	1	94,00
IMC	144	26,19 (4,45)	71	25,96 (3,71)

n, número de personas; M, media; D.E., desviación estándar

FE, fracción eyección; PCR, proteína C reactiva; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; TSH, hormona estimulante de la tiroides; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardiaca; SaO2, saturación arterial de oxígeno; IMC, índice de masa corporal.

## 6.4. Depresión y estrés en la población de estudio

Se definió como tiempo cero el momento del ingreso del paciente con el evento coronario. A todos los pacientes se les aplicó el cuestionario PHQ9 y de estrés percibido en dicho momento y cada tres meses por dos años.

El 20% de la población puntuó para depresión, mientras que el 22,8% para estrés en el momento de ingreso al estudio, mientras que a los 3 meses el 11% presentó depresión y el 9,7% estrés. En la tabla 3 se detalla cada seguimiento con los resultados tanto para depresión como para estrés.

Como variable confusora para depresión se tomó el antecedente de hipotiroidismo, que se presentó en 31 pacientes (21,4%); sin embargo, se revisaron los valores de TSH en el momento del evento coronario y todos se encontraron en parámetros normales.

Tabla 4. Número de seguimientos psicológicos en la población de estudio

		T0 (n=145)	S1 (n=98)	S2 (n=68)	S3 (n=64)	S4 (n=51)	S5 (n=40)	S6 (n=36)	S7 (n=22)	S8 (n=22)
Depresión	No	116 (80%)	82 (56,6)	57(39,3)	54(37,2)	44(30,3)	36(24,8)	32(22,1)	19(13,1)	18(12,4)
	Si	29 (20%)	16 (11)	11 (7,6)	10 (6,9)	7 (4,8)	4 (2,8)	4 (2,8)	3 (2,1)	4 (2,8)
Estrés	No	112 (77,2%)	83 (57,2)	55(37,9)	55(37,9)	44(30,3)	34(23,4)	30(20,7)	17(11,7)	16 (11)
	Si	33(22,8%)	14 (9,7)	12 (8,3)	9 (6,2)	7 (4,8)	6 (4,1)	6 (4,1)	5 (3,4)	6 (4,1)

T0: Tiempo 0. S: Seguimiento

### 6.4.1. Depresión, estrés y variables demográficas en el ingreso hospitalario (momento cero)

En el análisis de correlación de la depresión y el estrés al momento del ingreso hospitalario con las variables demográficas no se encontró asociación (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Análisis de asociación depresión y variables sociodemográficas tiempo 0

		Depresión (n)	Sin depresión (n)	Significancia
Sexo	Mujer	12	36	0,32
	Hombre	17	78	
Estado civil	Casado o en pareja	11	43	0,98
	Sin pareja	18	71	
Convivencia	Acompañado	25	94	0,63
	Solo	4	20	
		Estadístico		Significancia
Edad*		1633,5		0,922

\*No distribución normal, se reporta con U de Mann Whitney. n, número de personas

Tabla 6. Análisis de asociación estrés y variables sociodemográficas tiempo 0

		Estrés (n)	Sin estrés (n)	Significancia
Sexo	Mujer	14	34	0,22
	Hombre	19	76	
Estado civil	Casado o en pareja	13	41	0,83
	Sin pareja	20	69	
Convivencia	Acompañado	29	90	0,41
	Solo	4	20	
		Estadístico		Significancia
Edad*		1803		0,96

\*No distribución normal, se reporta con U de Mann Whitney. n, número de personas

#### 6.4.2. Depresión, estrés y variables clínicas momento cero

Al analizar los antecedentes patológicos de los pacientes, se halló asociación significativa entre el antecedente de diabetes mellitus con estrés al momento del ingreso hospitalario por la prueba de chi cuadrado de Pearson ( $p$  0,021). No se halló asociación significativa entre el antecedente de hipotiroidismo con depresión y estrés al momento del ingreso hospitalario por la prueba de chi cuadrado de Pearson, ( $p$  0,22 y  $p$  0,66; respectivamente). El resto de los antecedentes patológicos (hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso/obesidad, sedentarismo y tabaquismo) no se asociaron con la depresión o el estrés en el tiempo cero (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de asociación depresión, estrés y antecedentes patológicos

Antecedentes patológicos	n (%)	Estrés m0 Chi cuadrado (p)	Depresión m0 Chi cuadrado (p)
HTA	112 (77,2)	0,17 (0,78)*	1,62 (0,24)*
Dislipidemia	97 (66,9)	0,23 (0,63)	3,49 (0,11)*
Sobrepeso/obesidad	76 (52,4)	0,68 (0,40)	0,54 (0,46)
DM	55 (37,9)	<b>5,29 (0,02)</b>	2,74 (0,98)
IAM	36 (24,8)	4,64 (0,49)	1,60 (0,20)
Sedentarismo	34 (23,4)	2,12 (0,30)*	1,22 (0,27)*
Hipotiroidismo	31 (21,4)	0,18 (0,66)	1,46 (0,22)
Tabaquismo activo	23 (15,9)	0,02 (1,00)*	0,11 (0,66)*
Arritmias	23 (15,9)	0,04 (0,83)	0,46 (0,55)*
ICC	8 (5,5)	0,42 (0,67)	1,21 (0,36)*

n, número de personas. HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo miocardio; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; m0, momento cero

\*Prueba exacta de Fisher

Al considerar el número de comorbilidades (la cual no distribuyó normal), se encontró asociación significativa, con la prueba U de Mann Whitney, con la depresión en el momento cero (estadístico: 1126,5. Significancia de 0,012); para estrés no fue significativa la relación (estadístico: 1414; p 0,08).

Entre las variables fisiológicas que no distribuyeron normal en la población de estudio estuvo la PCR con una mediana de 8,23 (RIC 77,83).

Para el grupo de pacientes estresados y no estresados, las variables clínicas que no distribuyeron normal fueron ecocardiografía FE (estresados Me:41 RIC 28; no estresados Me: 49 RIC 22), glicemia (estresados Me:132 RIC 75,8; no estresados Me:132,5 RIC 51,8) y hemoglobina glicosilada (estresados Me: 6,65 RIC 3,9; no estresados Me:6 RIC 1,3).

En relación con las variables clínicas de los pacientes con y sin depresión, se encontró diferencia significativa ( $t(137) = 2,361, p = 0,02$ ) entre los valores de la FE por ecocardiografía en el tiempo 0. La media de la FE en los pacientes no

deprimidos fue mayor en comparación con los deprimidos (49,03 vs 42,46 respectivamente) (tabla 8).

Tabla 8. Análisis bivariado depresión y variables clínicas tiempo 0

	Depresión	n	M (D.E.)	t	Significancia
Ecocardiografía FE*	No	111	49,03 (12,660)	2,361	<b>0,02</b>
	Si	28	42,46 (14,948)		
Troponina I*	No	86	8,25 (13,86)	834,500	0,591
	Si	21	5,40 (7,797)		
PCR*	No	10	46,2980 (51,48046)	10,000	1,000
	Si	2	8,1150 (0,16263)		
PCR ultrasensible	No	13	44,1431 (61,51379)	0,925	0,372
	Si	2	2,6050 (1,84555)		
TSH*	No	85	2,90 (2,41)	884,000	0,946
	Si	21	3,54 (3,86)		
Colesterol	No	94	192,138 (57,5968)	-0,559	0,577
	Si	21	199,952 (59,4706)		
Triglicéridos	No	93	202,792 (188,5878)	0,246	0,806
	Si	21	191,571 (190,4782)		
HDL	No	89	39,52 (12,22)	-1,574	0,118
	Si	21	44,09 (10,71)		
LDL	No	84	117,18 (55,65)	0,097	0,923
	Si	20	115,89 (42,54)		
Glicemia	No	34	135,765 (37,8450)	-0,967	0,339
	Si	7	154,857 (82,6487)		
HbA1C	No	48	6,788 (1,5914)	0,094	0,926
	Si	14	6,743 (1,4975)		
PAS	No	114	132,754 (24,0087)	-0,940	0,349
	Si	29	137,552 (26,5122)		
PAD	No	114	74,728 (13,2447)	-0,942	0,348
	Si	29	77,414 (15,4516)		
FC	No	114	72,535 (16,0966)	0,390	0,697
	Si	29	71,276 (13,0409)		
FR	No	114	17,833 (2,1448)	-1,123	0,263
	Si	29	18,310 (1,5608)		
SaO2	No	113	94,257 (6,1000)	0,250	0,803
	Si	29	93,966 (2,8721)		
IMC	No	113	26,082 (4,2675)	-0,579	0,564
	Si	29	26,624 (5,3198)		

\*No distribución normal, se reporta con U de Mann Whitney

n, número de personas; M, media; D.E., desviación estándar

FE, fracción eyección; PCR, proteína C reactiva; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; TSH, hormona estimulante de la tiroides PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca; SaO2, saturación arterial de oxígeno; IMC, índice de masa corporal.

En cuanto a los pacientes estresados y no estresados y las variables clínicas en el momento cero, se encontró diferencia significativa entre los valores de HDL ( $t(108) = -2,152, p = 0,034$ ), que fue mayor entre los pacientes con estrés frente a los no estresados (media 44,99 vs 39,11, respectivamente) (tabla 9).

Al considerar a los pacientes que presentaron estrés y depresión a los 3 meses post-hospitalización con las variables fisiológicas, no se encontraron asociaciones.

Tabla 9. Análisis bivariado estrés y variables clínicas tiempo 0

	Estrés	n	M (D.E.)	t	Significancia
Ecocardiografía FE*	No	106	48,52 (12,275)	1.589,000	0,428
	Si	33	45,09 (16,308)		
Troponina I	No	81	8,18 (13,40)	0,879	0,381
	Si	26	5,63 (11,04)		
PCR*	No	9	47,7178 (53,98096)	10,000	0,600
	Si	3	16,5833 (19,86796)		
PCR ultrasensible	No	12	40,2058 (64,71377)	0,204	0,842
	Si	3	32,2000 (33,02317)		
TSH*	No	82	2,93 (2,43)	954,000	0,821
	Si	24	3,34 (3,67)		
Colesterol	No	91	189,978 (57,9695)	-1,301	0,196
	Si	24	207,167 (56,0463)		
Triglicéridos	No	91	208,162 (206,5038)	0,838	0,404
	Si	23	171,304 (78,8909)		
HDL	No	86	39,11 (14,94)	-2,152	<b>0,034</b>
	Si	24	44,99 (8,202)		
LDL	No	81	113,91 (54,84)	-1,086	0,280
	Si	23	127,55 (46,48)		
Glicemia*	No	32	134,688 (36,3260)	153,500	0,769
	Si	9	154,444 (76,4168)		
HbA1C*	No	46	6,530 (1,3421)	487,000	0,055
	Si	16	7,488 (1,9370)		
PAS	No	110	132,327(23,9476)	-1,249	0,214
	Si	33	138,394(26,1629)		
PAD	No	110	74,909 (13,6150)	-0,578	0,564
	Si	33	76,485 (14,1490)		
FC	No	110	71,900 (16,3763)	-0,534	0,594
	Si	33	73,545 (12,2170)		
FR	No	110	18,018 (2,0676)	0,941	0,348
	Si	33	17,636 (1,9656)		
SaO2	No	109	93,890 (6,2113)	-1,193	0,235
	Si	33	95,212 (2,4336)		
IMC	No	109	26,038 (4,4966)	-0,741	0,460
	Si	33	26,700 (4,4866)		

\*No distribución normal, se reporta con U de Mann Whitney

n, número de personas; M, media; D.E., desviación estándar

FE, fracción eyección; PCR, proteína C reactiva; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; TSH, hormona estimulante de la tiroides; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardiaca; SaO2, saturación arterial de oxígeno; IMC, índice de masa corporal.

## **6.5. Análisis de tiempo al evento**

En el análisis de predicción de este estudio se evaluaron tres eventos: muerte, reinfarto y complicaciones; las complicaciones consideradas fueron insuficiencia cardiaca congestiva o edema agudo de pulmón, evento cerebrovascular, arritmias y angina de pecho estable e inestable sin infarto.

Los pacientes que ingresaron al estudio se captaron entre el 1 de septiembre del 2013 hasta 30 junio del 2015; para el análisis de supervivencia se tomó como fecha final de seguimiento el 1 de diciembre del 2018 (63 meses). A los participantes se les aplicaron las pruebas de depresión y estrés al ingreso del evento coronario y cada tres meses por dos años. Posteriormente, entre el 1 de diciembre y 15 de diciembre de 2018 se contactó a cada paciente por vía telefónica y se revisaron los registros médicos de cada uno de ellos para confirmar la presencia de cualquiera de los tres eventos de interés (figuras 1 y 2).

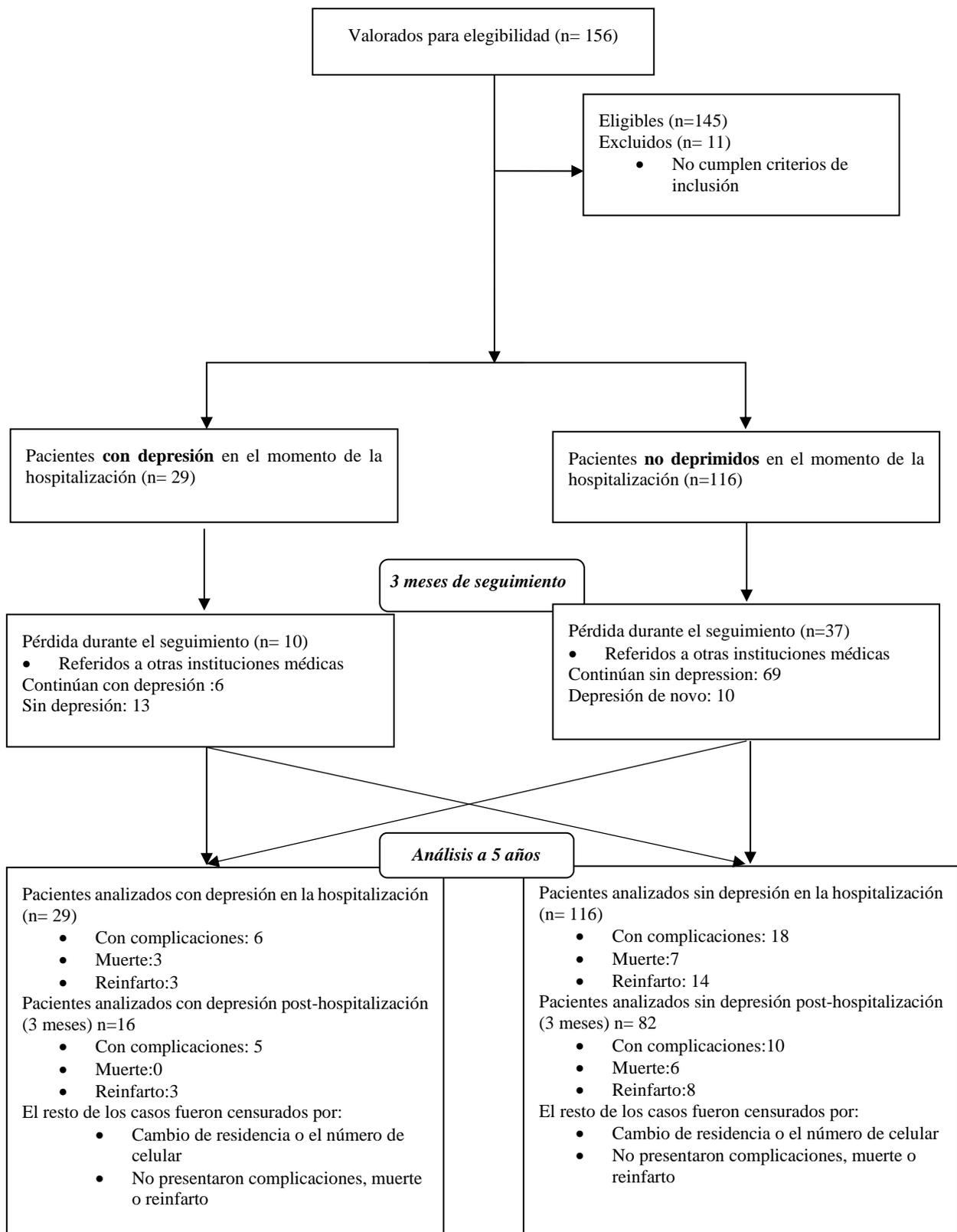


Figura 1. Flujoograma selección y seguimiento de pacientes con y sin depresión.

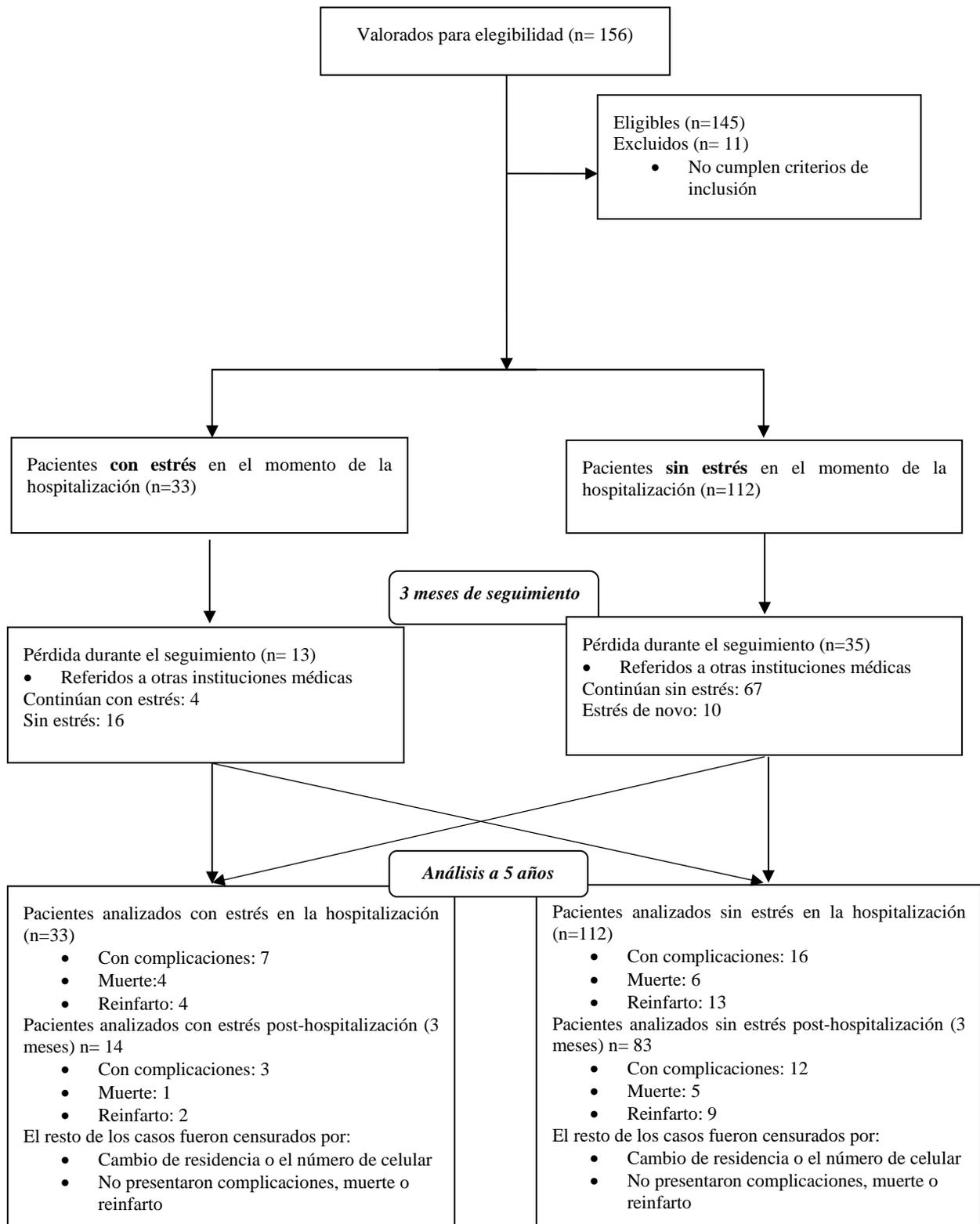


Figura 2. Flujograma selección y seguimiento de pacientes con y sin estrés.

De 145 pacientes al inicio del estudio, se logró hacer seguimiento en el tiempo y verificar la presencia de los 3 eventos evaluados en 96 individuos, teniendo una pérdida en el seguimiento del 33,7% (que corresponde a 49 pacientes considerados en el análisis como censurados), lo que limitó el análisis multivariable de supervivencia por medio de la regresión de Cox. Se debe considerar también como censurados por el sistema a los pacientes que murieron por causas diferentes a la enfermedad aquí estudiada o en el caso de que el evento (muerte, reinfarto o complicación) no se presentara dentro del periodo del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que abandonaron el estudio y los que fueron seguidos.

Por medio de la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier se compararon los pacientes con cardiopatía isquémica, según la presencia o no de depresión y estrés; estos análisis de pronóstico de muerte, reinfarto o complicaciones se realizaron en dos momentos: el primero de ellos corresponde al momento de la hospitalización por el evento coronario (ingreso) y el segundo momento corresponde al primer seguimiento, 3 meses luego del alta hospitalaria. La comparación del pronóstico de interés ante la presencia de depresión y estrés en esos dos periodos de tiempo es necesaria, debido a que los pacientes en el momento del evento agudo pueden presentar depresión y estrés relacionados con el mismo cuadro patológico y a la hospitalización.

Se evaluó la frecuencia de los individuos que no mejoraron de la depresión o estrés a los 3 meses, y se estableció cuáles pacientes continuaban padeciéndolos y cuántos los desarrollaron luego de la hospitalización; se halló que la mayoría de

los pacientes con depresión o estrés post-hospitalización desarrollaron dichas psicopatologías *de novo*, siendo inferior la frecuencia de pacientes que presentaron depresión o estrés al momento de la hospitalización y continuaron puntuando para estas dos entidades post-hospitalización (tabla 10).

Tabla 10. Distribución de la evolución de los eventos evaluados depresión y estrés en el momento 0 y a los 3 meses

	Depresión n (%)	Estrés n (%)
Pacientes con depresión/estrés en el t0 que mejoran a los 3 meses	17 (11,7)	16 (11)
Pacientes con depresión/estrés en el t0 y a los 3 meses	6 (4,1)	4 (2,8)
Pacientes que desarrollan depresión/estrés a los 3 meses	10 (6,9)	10 (6,9)
Pacientes sin depresión ni estrés al t0 y 3 meses	63 (43,4)	66 (45,5)
Sin reporte de seguimiento	49 (33,8)	49 (33,8)

Nota: dos pacientes presentaron depresión y estrés al tiempo y dos continuaron con depresión y estrés en la hospitalización y post-hospitalización.

### 6.5.1. Análisis de tiempo al evento: complicaciones

En el análisis bivariado se encontró que la presencia de depresión a los tres meses posteriores al evento coronario es un factor diferenciador para presentar complicaciones, siendo de 42,6 meses (IC 95% 27,3 – 57,9) el tiempo medio, en comparación con 55 meses (IC 95% 50,9 – 59,1) para los pacientes que no presentaban depresión al tercer mes tras el evento coronario, con una diferencia significativa entre ambos grupos (Log Rank  $p$  0,034 y Breslow  $p$  0,043) (tabla 11, figura 3). La depresión al momento de la hospitalización no fue un factor diferenciador para complicaciones.

La presencia de estrés al momento del evento coronario y a los tres meses posteriores no fue un factor diferenciador para la ocurrencia de complicaciones (tabla 11, figura 4).

Tabla 11. Complicaciones a 5 años según depresión y estrés en pacientes con enfermedad coronaria

		n	Complicaciones	Censurados	Tiempo medio (meses)	IC 95%	Log Rank (p)	Breslow (p)
Hospitalización (ingreso)	Sin depresión	114	17	97	52,6	48,5 – 56,7	0,5	0,49
	Con depresión	29	6	23	50,0	40,2 – 59,8	(0,48)	(0,49)
	Sin estrés	110	16	94	53	48,9 – 57	1,03	1,57
	Con estrés	33	7	26	49,4	39,9 – 58,9	(0,31)	(0,21)
Post- hospitalización (3 meses)	Sin depresión	82	10	72	55	50,9 – 59,1	<b>4,5</b>	<b>4,1</b>
	Con depresión	16	5	11	42,6	27,3 – 57,9	<b>(0,03)</b>	<b>(0,04)</b>
	Sin estrés	83	12	71	53,4	48,9 – 57,9	0,52	0,36
	Con estrés	14	3	11	51,3	38,7 – 63,9	(0,47)	(0,55)

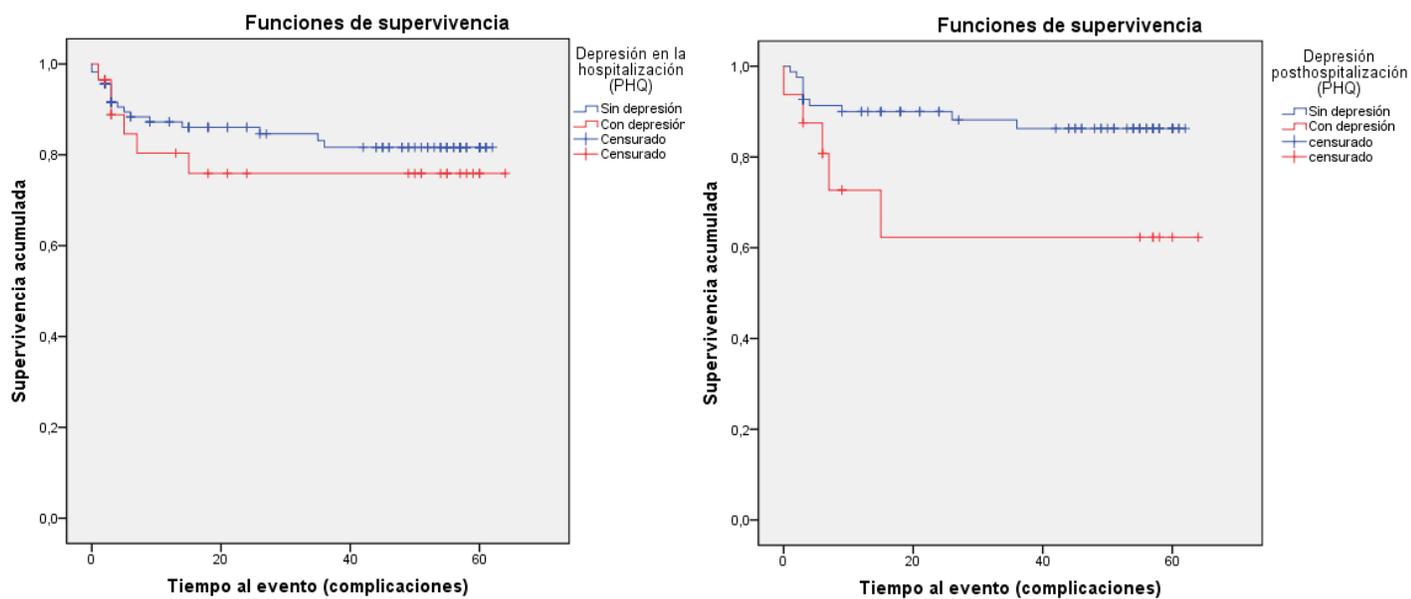


Figura 3. Complicaciones a 5 años según depresión en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y 3 meses post hospitalización

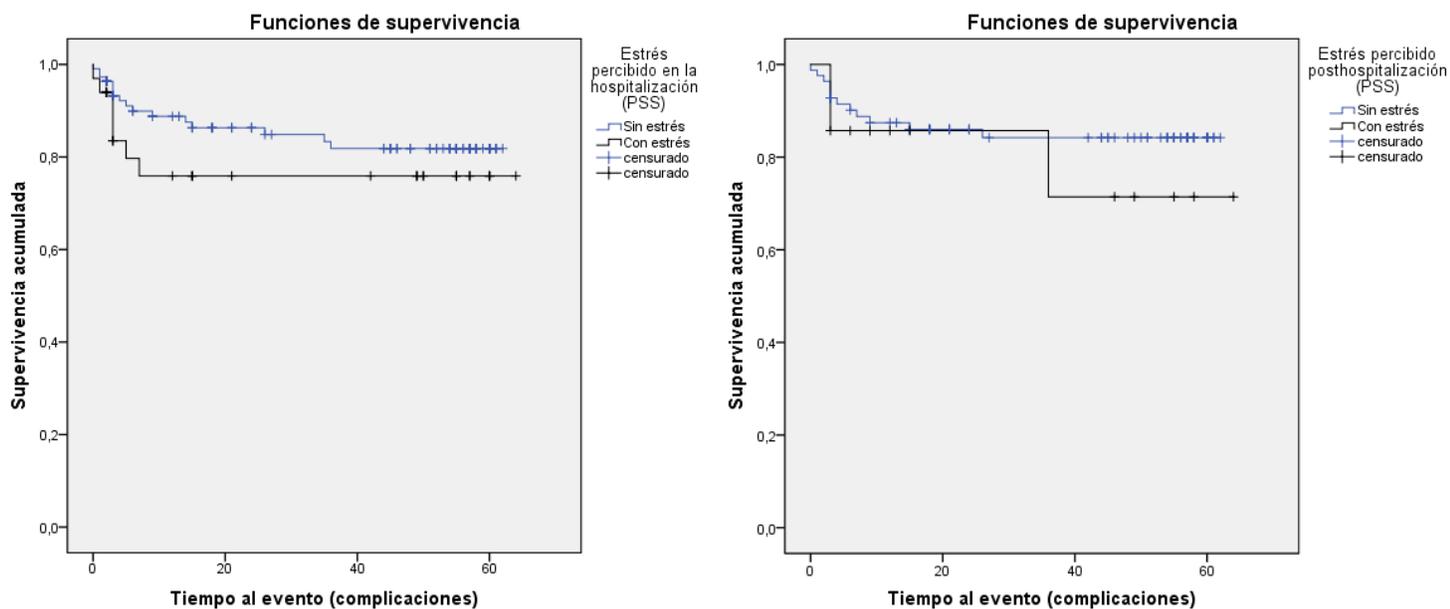


Figura 4. Complicaciones a 5 años según estrés en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización.

Al realizar el análisis de tiempo al evento para complicaciones por medio de la regresión de Cox ante la presencia de depresión, en el modelo no ajustado, el riesgo de complicaciones cardíacas aumentó en pacientes con comorbilidades, como diabetes (HR 2,78, IC 95% 1,21–6,3) o hipotiroidismo (HR 2,5 IC 95% 1,09–5,7). Además, los pacientes con depresión post -hospitalaria a los 3 meses tenían 3 veces (IC 95% 1,023–8,8) más probabilidades de tener complicaciones durante el período de seguimiento que los pacientes no deprimidos. Tras el ajuste por edad, hipotiroidismo, depresión, diabetes, antecedente de ICC y fracción de eyección mediante ecocardiografía durante la hospitalización, el HR para depresión fue de 2,5 (IC 95% 0,83-7,8) (tabla 12).

Tabla 12. Regresión de Cox. Complicaciones a 5 años ante la presencia de depresión

		HR crudo (CI 95%)	HR ajustado (CI 95%)
Hospitalización (admisión)	Edad	1.16(0.34-3.9)	0.87(0.25-3.02)
	Hipotiroidismo	2.5(1.09-5.7) *	1.86(0.73-4.73)
	Depresión	1.3(0.53-3.36)	1.03(0.38-2.74)
	Diabetes	2.78(1.21-6.3) *	2.29(0.93-5.62)
	Historia de ICC	2.4 (0.73-8.2)	1.25(0.31-4.9)
	FE por ecocardiografía		
	≤39	1.28(0.46-3.5)	0.94(0.30-2.9)
	40-59	0.78(0.29-2.1)	0.80(0.29-2.1)
Post- hospitalización (3 meses)	Edad	1.16(0.34-3.9)	0.34(0.06-1.7)
	Hipotiroidismo	2.5(1.09-5.7) *	3.07(0.88-10.7)
	Depresión	3 (1.023-8.8) *	2.01(0.57-6.9)
	Diabetes	2.78(1.21-6.3) *	3.4(0.9-12.1)
	Historia de ICC	2.4 (0.73-8.2)	1.89(0.35-10.2)
	FE por ecocardiografía		
	≤39	1.28(0.46-3.5)	0.51(0.10-2.5)
	40-59	0.78(0.29-2.1)	0.81(0.23-2.8)

ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. FE, fracción de eyección. \*p< 0.05

Con relación a la condición de estrés, se encontró que no fue un factor diferenciador para complicaciones en el momento de la hospitalización ni a los 3 meses post -hospitalización. En el modelo no ajustado, el riesgo de complicaciones

cardíacas aumentó en pacientes con comorbilidades, como hipotiroidismo (HR 2,5 IC 95% 1.09-5.7) y diabetes (HR 2,78 IC 95% 1,21-6,3), ya en el modelo ajustado perdieron ese poder (Tabla 13).

Tabla 13. Regresión de Cox. Complicaciones a 5 años ante la presencia de estrés

		HR crudo (CI 95%)	HR ajustado (CI 95%)
Hospitalización	Edad	1.16(0.34-3.9)	0.67 (0.18-2.4)
	Hipotiroidismo	2.5(1.09-5.7) *	2.2 (0.83-6.2)
	Estrés	1.57(0.64-3.8)	1.08(0.36-3.2)
	Diabetes	2.78(1.21-6.3) *	2.2 (0.84-5.8)
	Historia de ICC	2.4 (0.73-8.2)	1.2(0.3-4.8)
	FE ecocardiografía		
	≤39	1.28(0.46-3.5)	0.85(0.3-2.4)
	40-59	0.78(0.29-2.1)	0.42(0.14-1.2)
Post-hospitalización (3 meses)	Edad	1.16(0.34-3.9)	0.43(0.085-2.1)
	Hipotiroidismo	2.5(1.09-5.7) *	2.3(0.68-7.8)
	Estrés	1.58 (0.44-5.6)	0.95(0.17-5.1)
	Diabetes	2.78(1.21-6.3) *	3.5 (0.96-12.6)
	Historia de ICC	2.4 (0.73-8.2)	2.5 (0.56-11.6)
	FE ecocardiografía		
	≤39	1.28(0.46-3.5)	1.29 (0.28-5.8)
	40-59	0.78(0.29-2.1)	0.39 (0.09-1.56)

ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección. \*p< 0.05

### 6.5.2. Análisis de tiempo al evento: muerte

La presencia de depresión o estrés en el momento del evento agudo y a los tres meses post-hospitalización no fue un factor diferenciador para muerte (tabla 14, figura 5 y 6).

Tabla 14. Mortalidad a 5 años según depresión y estrés en pacientes con enfermedad coronaria

		n	Muertes n	Censurados n	Tiempo medio (meses)	IC 95%	Log Rank (p)	Breslow (p)
Hospitalización (ingreso)	Sin depresión	114	7	107	59,9	57,7 – 62,1	0,24 (0,62)	1,51 (0,21)
	Con depresión	29	3	26	59,1	52,8 – 65,5		
	Sin estrés	110	6	104	60,2	58,0 – 62,4	1,19 (0,28)	3,07 (0,08)
	Con estrés	33	4	29	58,4	52,3 – 64,6		
Post- hospitalización (3 meses)	Sin depresión	82	6	76	-	-	1,8 (0,18)	0,95 (0,33)
	Con depresión	16	0	16	-	-		
	Sin estrés	83	5	78	61,2	58,2 – 64,2	0,01 (0,91)	0,52 (0,47)
	Con estrés	14	1	13	58,8	49,1 - 68,5		

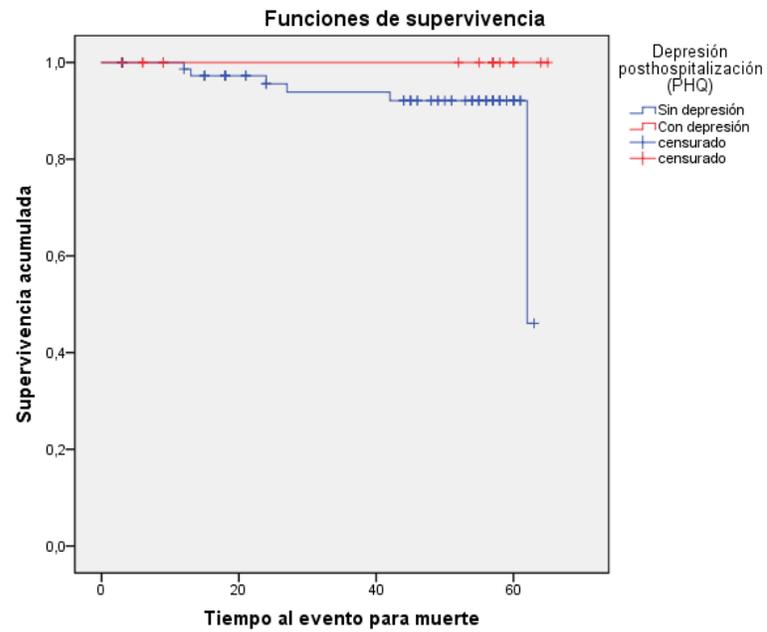
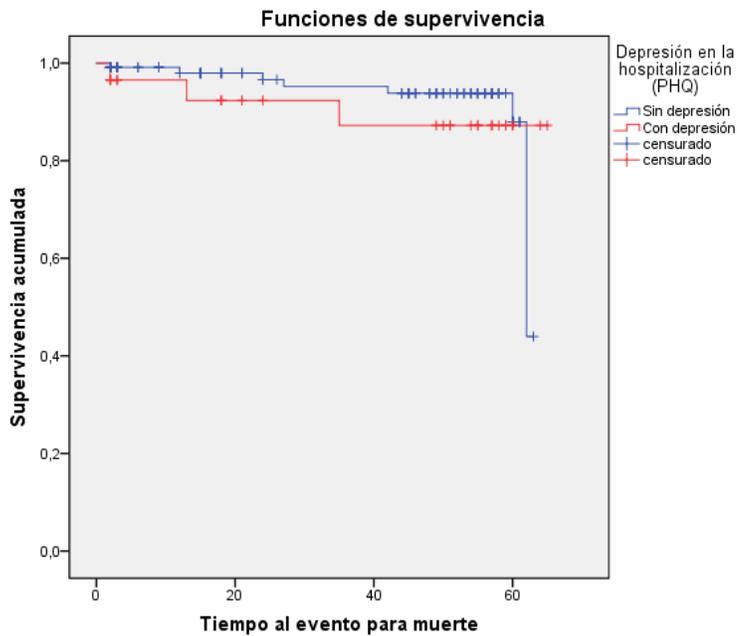


Figura 5. Mortalidad a 5 años según depresión en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización

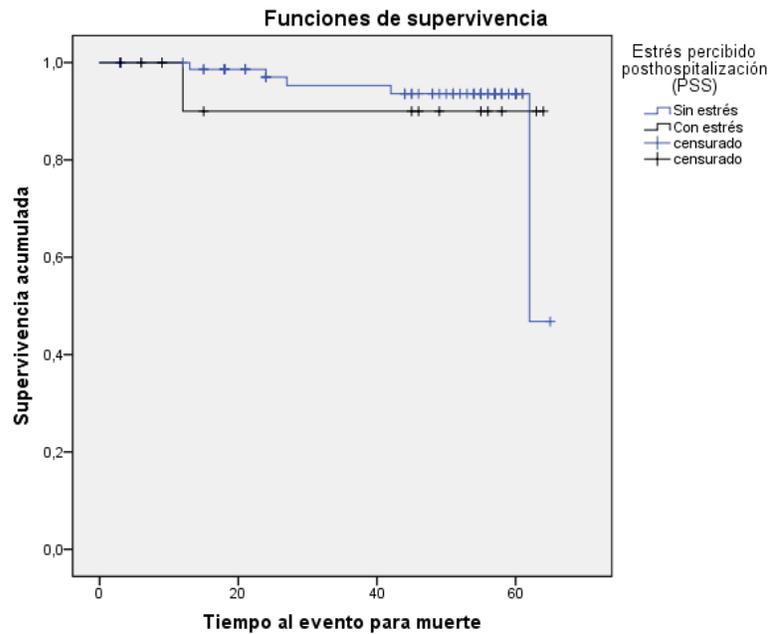
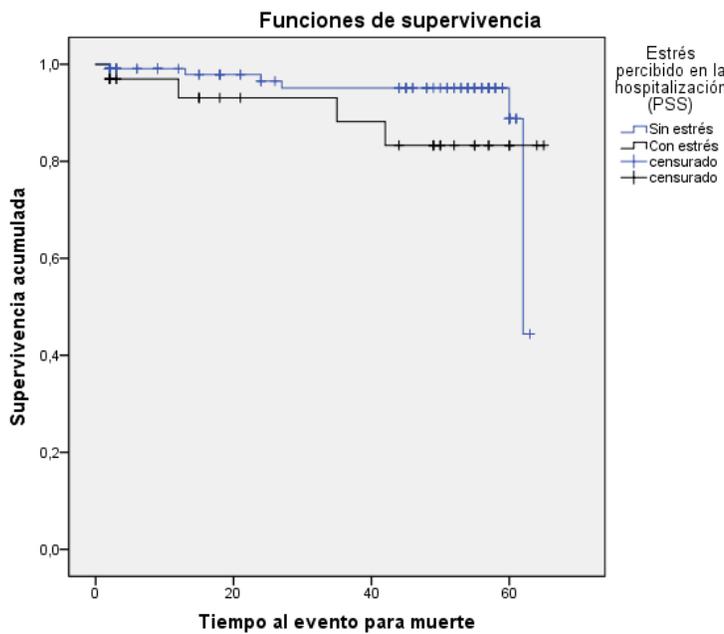


Figura 6. Mortalidad a 5 años según estrés en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización

Al realizar el análisis de tiempo al evento por medio de la regresión de Cox la depresión no fue un factor diferenciador para muerte en el momento de la hospitalización ni a los 3 meses post -hospitalización (tabla 15).

Tabla 15. Regresión de Cox. Mortalidad a 5 años ante la presencia de depresión

		<b>HR crudo (CI 95%)</b>	<b>HR ajustado (CI 95%)</b>
Hospitalización	Edad	1.05 (0.9-1.1)	1.07 (0.9-1.15)
	Hipotiroidismo	0.87 (0.18-4.1)	0.7(0.13-4.02)
	Depresión	1.45 (0.36-5.8)	1.66 (0.37-7.3)
	Diabetes	0.93 (0.26-3.3)	0.69 (0.17-2.77)
	Historia de ICC	1.2 (0.14-10)	0.35 (0.029-4.38)
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.86 (0.22-3.2)	0.85 (0.2-3.4)
40-59	0.13 (0.016-1.1)	0.12 (0.014-1.08)	
Post-hospitalización (3 meses)	Edad	1.05 (0.9-1.1)	1.06 (0.9-1.1)
	Hipotiroidismo	0.87 (0.18-4.1)	0
	Depresión	0.028 (0-179)	0
	Diabetes	0.93 (0.26-3.3)	0.58 (0.1-3.3)
	Historia de ICC	1.2 (0.14-10)	0
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.86 (0.22-3.2)	0.38 (0.036-3.9)
40-59	0.13 (0.016-1.1)	0.20 (0.02-2,1)	

ICC, insuficiencia cardiaca congestiva. FE, fracción eyección.

Al realizar el análisis de tiempo al evento por medio de la regresión de Cox, el estrés no fue un factor diferenciador para muerte en el momento de la hospitalización ni a los 3 meses post -hospitalización (tabla 16).

Tabla 16. Regresión de Cox. Mortalidad a 5 años ante la presencia de estrés

		HR crudo (CI 95%)	HR ajustado (CI 95%)
Hospitalización	Edad	1.05 (0.99-1.1)	1.08 (1-1.1)
	Hipotiroidismo	0.87 (0.18-4.1)	0.84 (0.15-4.7)
	Estrés	2.09 (0.57-7.5)	3.2 (.07-14)
	Diabetes	0.93 (0.26-3.3)	0.46 (0.09-2.1)
	Historia de ICC	1.2 (0.14-10)	0.28 (0.02-3.7)
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.86 (0.22-3.2)	1 (0.24-4.1)
40-59	0.13 (0.016-1.1)	0.13 (0.015-1.2)	
Post-hospitalización (3 meses)	Edad	1.05 (0.99-1.1)	1.07 (0.91-1)
	Hipotiroidismo	0.87 (0.18-4.1)	0
	Estrés	0.88 (0.08-8.8)	1.7 (0.08-37)
	Diabetes	0.93 (0.26-3.3)	0.54 (0.07-3.8)
	Historia de ICC	1.2 (0.14-10)	0
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.86 (0.22-3.2)	0.48 (0.052-4.4)
40-59	0.13 (0.016-1.1)	0.18 (0.017-1.9)	

ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. FE, fracción eyección.

### 6.5.3. Análisis de tiempo al evento: reinfarto

La presencia de depresión o estrés al momento del evento coronario y a los tres meses post-hospitalización no fue un factor diferenciador para reinfarto (tabla 17, figura 7 y 8).

Tabla 17. Reinfecto a 5 años según depresión y estrés en pacientes con enfermedad coronaria

		n	Reinfarto n	Censurados n	Tiempo medio (meses)	IC 95%	Log Rank (p)	Breslow (p)
Hospitalización (ingreso)	Sin depresión	114	14	100	55,8	52,2 – 59,4	0,12 (0,73)	0,10 (0,76)
	Con depresión	29	3	26	58,6	51,9 – 65,3		
	Sin estrés	110	13	97	56	52,4 – 59,6	0,02 (0,88)	0,08 (0,77)
	Con estrés	33	4	29	58	51,4 – 64,5		
Post- hospitalización (3 meses)	Sin depresión	82	8	74	58,2	54,8 – 61,5	1,3 (0,26)	2,3 (0,13)
	Con depresión	16	3	13	53,7	42,2 – 65,2		
	Sin estrés	83	9	74	59,3	55,8 – 63	0,52 (0,5)	1,6 (0,21)
	Con estrés	14	2	12	54,4	43,3 – 65,5		

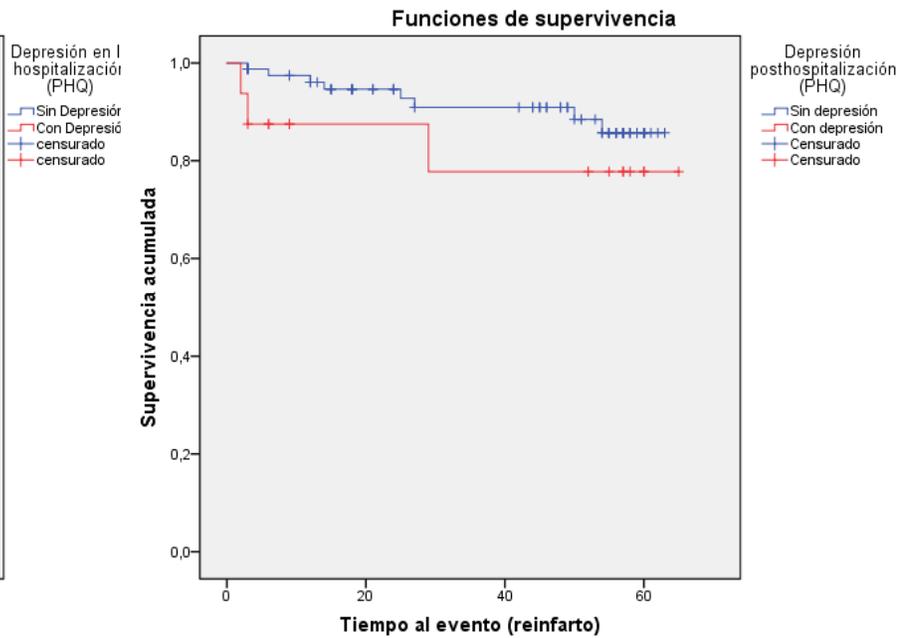
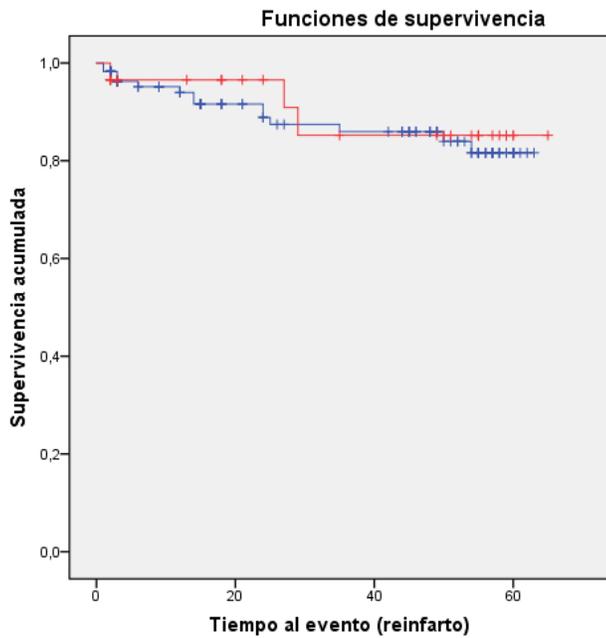


Figura 5. Reinfarto a 5 años según depresión en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización.

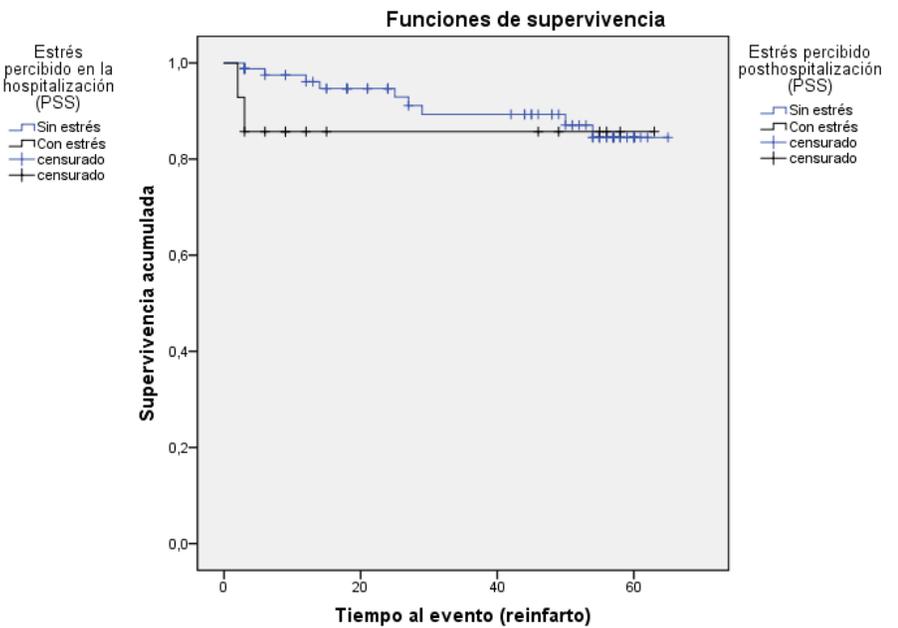
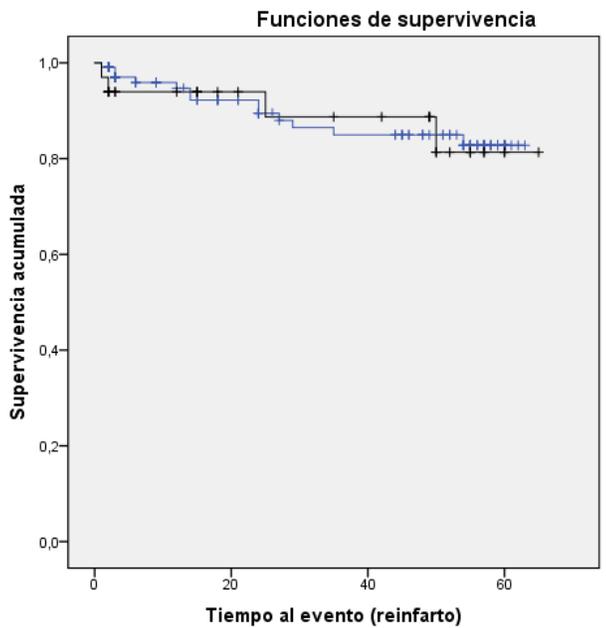


Figura 6. Reinfarto a 5 años según estrés en pacientes con enfermedad coronaria en el momento de la hospitalización y a los 3 meses post hospitalización.

Al realizar el análisis de tiempo al evento por medio de la regresión de Cox ante la presencia de depresión, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia o no de depresión al ingreso o post-hospitalización para aumentar el riesgo de reinfarto a 5 años (Tabla 17). Sin embargo, el antecedente de hipotiroidismo en el modelo no ajustado (HR 2.75 IC95% 1.04-7.2) y ajustado (HR 3.7 IC95% 1.3-10.8) en el momento del evento agudo fue un factor que incrementó el riesgo de reinfarto (tabla 18).

Tabla 18. Regresión de Cox. Reinfarto a 5 años ante la presencia de depresión

		HR crudo (CI 95%)	HR ajustado (CI 95%)
Hospitalización	Edad	0.54 (0.17-1.6)	0.97 (0.93-1.01)
	Hipotiroidismo	2.75 (1.04-7.2) *	3.7 (1.3-10.8) *
	Depresión	0.82 (0.23- 2.8)	0.63 (0.15-2.6)
	Diabetes	1.6 (0.62-4.2)	1.18 (0.4-3.5)
	Historia de ICC	2.02(0.46-8.8)	1.9 (0.34-10.8)
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.41(0.043-4)	0.39 (0.04-3.9)
40-59	2.8 (0.81-10.2)	3.2 (0.9-11.7)	
Post-hospitalización (3 meses)	Edad	0.54 (0.17-1.6)	0.98 (0.91-1.05)
	Hipotiroidismo	2.75 (1.04-7.2) *	1.9 (0.44-8.4)
	Depresión	2.1 (0.55-7.9)	1.036 (0.2-5.3)
	Diabetes	1.6 (0.62-4.2)	1.16 (0.31-4.4)
	Historia de ICC	2.02(0.46-8.8)	2.9 (0.41-21.1)
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.41(0.043-4)	0.91 (0.08-10.4)
40-59	2.8 (0.81-10.2)	4.2 (0.83-21.4)	

ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. FE, fracción eyección. \*p< 0.05

Al realizar el análisis de tiempo al evento por medio de la regresión de Cox ante la presencia de estrés, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia o no de estrés en el momento 0 o post-hospitalización para aumentar el riesgo de reinfarto a 5 años. Sin embargo, se encontró tanto en el modelo no ajustado (HR 2.75 IC 95% 1.04-7.2) como ajustado (HR 3.3 IC 95% 1.12-

9.6) en el momento de la hospitalización, que el riesgo de reinfarcto aumentó en pacientes con antecedente de hipotiroidismo (Tabla 19).

Tabla 19. Regresión de Cox. Reinfarcto a 5 años ante la presencia de estrés

		<b>HR crudo (CI 95%)</b>	<b>HR ajustado (CI 95%)</b>
Hospitalización	Edad	0.54 (0.17-1.6)	0.42 (0.13-1.3)
	Hipotiroidismo	2.75 (1.04-7.2)*	3.3 (1.12-9.6)*
	Estrés	1.09 (0.356-3.35)	0.89 (0.23-3.4)
	Diabetes	1.6 (0.62-4.2)	1.05 (0.34-3.17)
	Historia de ICC	2.02(0.46-8.8)	1.82(0.35-9.5)
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.41(0.043-4)	0.41(0.042-4.1)
40-59	2.8 (0.81-10.2)	3 (0.84-11)	
Post-hospitalización (3 meses)	Edad	0.54 (0.17-1.6)	0.23 (0.039-1.36)
	Hipotiroidismo	2.75 (1.04-7.2)*	2.03 (0.49-8.3)
	Estrés	1.7 (0.37-8.09)	2.7(0.47-15.8)
	Diabetes	1.6 (0.62-4.2)	1.15(0.29-4.5)
	Historia de ICC	2.02(0.46-8.8)	4.07 (0.61-26.8)
	FE ecocardiografía		
	≤39	0.41(0.043-4)	0.72 (0.054-9.6)
40-59	2.8 (0.81-10.2)	4.7 (0.91-24.9)	

ICC, insuficiencia cardiaca. FE, fracción de eyección. \*p< 0.05

## 7. Discusión

Este estudio se enfocó en tres aspectos claves a evaluar en pacientes colombianos con evento coronario: psicológico (depresión y estrés), clínico (pruebas de laboratorio, imagenológicas y valoración física) y pronóstico (complicaciones cardiovasculares, reinfarto y muerte específica). Se evaluó y se hizo seguimiento de depresión y estrés a un grupo de pacientes con diagnóstico de evento coronario, por un periodo de 24 meses; se recolectó información clínica en el momento de la hospitalización y a los 3 meses y se realizó un seguimiento de 63 meses para verificar complicaciones, reinfarto o muerte específica, con el fin de relacionar la depresión y el estrés como factores pronósticos para estos eventos y ver la influencia que tienen estos componentes psicológicos sobre las variables clínicas.

Los análisis realizados reportaron depresión en un 20% en el periodo agudo y en un 11% a los 3 meses post-hospitalización; estas cifras son inferiores a las referidas en otros estudios. En la literatura se ha reportado que los pacientes ambulatorios con enfermedad coronaria pueden presentar depresión en un 20% (100), mientras que el 50% pueden presentarla durante la hospitalización por un síndrome coronario agudo (101). También se ha descrito que estos pacientes pueden desarrollar síntomas depresivos postinfarto semanas después del alta. Los síntomas depresivos se han encontrado frecuentemente en pacientes durante el período posterior al IAM, alcanzando una prevalencia del 45% (102). En la tesis doctoral de Larsen KK (103), una quinta parte de los pacientes presentó depresión

3 meses después de un IAM. La diferencia observada entre los valores reportados de depresión en este estudio con respecto a la literatura puede estar dado por los tipos de pruebas aplicadas. En la publicación de Thombs BD y cols. (104), identificaron 24 investigaciones originales publicadas entre 1986 y 2004, en donde se evaluaron 14,326 pacientes por medio de entrevistas estandarizadas o cuestionarios validados para evaluar depresión; estos investigadores encontraron que la prevalencia de depresión en individuos con enfermedad coronaria aguda varía según el método de evaluación aplicado. También observaron que dependía de los tipos de diagnósticos identificados e informados (depresión mayor, depresión menor, distimia), la duración de los síntomas necesaria para establecer el diagnóstico y el momento de la evaluación en relación con el IAM, descartando que fuera por las características de la población, el tamaño de la muestra, las diferencias regionales o la calidad de la evidencia.

Teniendo en cuenta el tipo de prueba aplicada, se observa que los valores obtenidos en este estudio son similares a otros que utilizaron el cuestionario PHQ-9 en el momento agudo, en los cuales se describe la presencia de síntomas depresivos definidos por una puntuación superior o igual a 10 en el PHQ-9 (105, 106).

En una revisión sistemática realizada por Lichtman y cols. en 2014 (14), también encontraron diferencias según el tipo de cuestionario o el uso de entrevistas estructuradas, recomendando para futuros estudios sobre el valor pronóstico de la depresión post-síndrome coronario agudo, usar cuestionarios y puntuaciones de corte bien validados y entrevistas estructuradas para evaluar la depresión.

Considerando las recomendaciones antes mencionadas, se debe reconocer la limitación de este estudio al utilizar un cuestionario de autoinforme durante el evento agudo coronario de los pacientes y no una entrevista psiquiátrica formal; sin embargo, se ha demostrado que el PHQ-9 tiene una alta concordancia con las entrevistas psiquiátricas y además, por su facilidad de uso, permite una mayor difusión que una entrevista de diagnóstico estructurada (107).

En cuanto, a las variables clínicas, en el análisis bivariado se encontró durante la hospitalización la presencia de una mayor disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes deprimidos, en el seguimiento a los 3 meses no se evidenció dicha relación. Este hallazgo concuerda con lo reportado en *The Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)* (108) en el cual los pacientes con menor FE post-infarto presentaban con mayor frecuencia depresión; en este estudio, la tasa de depresión y la gravedad de los síntomas depresivos estaban significativamente relacionados con la gravedad de la disfunción ventricular; además recalcan la importancia de tener en cuenta esta asociación con el fin de evaluar los efectos pronósticos de la depresión en pacientes cardíacos.

Bagherian-Sararoudi y cols. (109) reportaron que una FE baja se correlaciona con la incidencia de depresión 3 meses después de un IAM. En otro estudio realizado en Korea en 221 pacientes sometidos a intervención percutánea coronaria exitosa, valoraron la fracción de eyección ventricular izquierda y los síntomas depresivos al inicio del estudio y un mes después del alta, encontrando que el efecto combinado de una FE inferior al 60% y los síntomas depresivos al mes, estaban significativamente correlacionados con un incremento en la incidencia de eventos cardíacos adversos a los 12 meses de seguimiento (102). Mientras estos estudios

mostraron correlación significativa entre depresión y FE, en el estudio realizado por Sin,N.L. y cols. (110) reportaron que la FE basal no predijo el deterioro funcional posterior en estos pacientes.

Son varios los mecanismos que subyacen la relación entre depresión y enfermedad coronaria, que pudieran explicar el vínculo entre esta psicopatología y la disfunción del ventrículo izquierdo. Se reconoce comúnmente que la depresión desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad coronaria, o es al menos un factor predisponente, mientras que los pacientes con enfermedad coronaria son propensos a experimentar trastornos mentales, particularmente la depresión. Son dos las vías que podrían estar implicadas en esta asociación: una psicológica y una biológica. En la primera vía, la asociación podría deberse a la mala calidad de vida como resultado de un peor estado de salud general, más comorbilidad, mayor tasa de rehospitalización, peor funcionamiento social o laboral. Todos estos factores pueden resultar en mayores tasas de depresión, ya que representan o conducen a un aumento del estrés depresogénico. En la segunda vía, la asociación entre la disfunción ventricular izquierda y la depresión podría ser el resultado de adaptaciones biológicas que acompañan a la disfunción de dicho ventrículo, como un aumento del nivel de citoquinas en la insuficiencia cardíaca, como la interleuquina 1, 6 y el factor de necrosis tumoral. Esto cambios inmunes pueden influir en última instancia las áreas del cerebro que regulan el estado de ánimo (102, 108, 111).

Con relación a la presencia de estrés en el momento de la hospitalización, y a los 3 meses, se encontraron niveles de 22,8% y 9,7% respectivamente. Hay cada

vez más pruebas que vinculan los factores de riesgo psicológico, que incluyen el estrés agudo y crónico, así como la depresión, en la enfermedad coronaria a través de procesos inflamatorios, respuestas endocrinas y metabólicas mal adaptativas (16, 112). Una revisión metaanalítica encontró que niveles elevados de estrés percibido se asocian con un índice de riesgo de 1.27 (95% IC 1,12 - 1,45) para enfermedad coronaria (113). En la literatura se ha evaluado la presencia de trastorno de estrés agudo (definido como un trastorno mental que se desarrolla dentro de las cuatro semanas posteriores a un evento traumático) en pacientes con infarto del miocardio, reportando prevalencias que varían entre el 10 y el 12% (114, 115), valores más inferiores que los reportados en este trabajo.

Entre los hallazgos descritos en este estudio está la asociación entre estrés y niveles de HDL elevados en el episodio agudo coronario. Esteptoe y cols. (116) reportaron aumento en los valores de colesterol total, LDL y HDL en una población sana sometida a un estresor agudo; los autores explican este hallazgo por la respuesta adaptativa inmunoendocrina que se desencadena frente a un estrés agudo. En el estudio Whitehall II (117), el estrés crónico se asoció con los componentes del síndrome metabólico, como la obesidad central, el índice de masa corporal elevado y la dislipidemia, indicado por triglicéridos más altos y colesterol HDL más bajo. Bacon y cols. (118) describieron aumentos moderados en el colesterol total y el colesterol LDL, pero no en el HDL, en una población de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria sometida a un estrés mental.

El HDL se ha considerado durante mucho tiempo como un factor protector contra el desarrollo de enfermedad coronaria, al permitir el transporte inverso del colesterol y la modulación de la inflamación; sin embargo, en la literatura se ha

descrito que tiene una acción dual (119); en condiciones fisiológicas normales el HDL será beneficioso gracias a sus propiedades antiinflamatorias (120), pero durante una respuesta de fase aguda pierde su capacidad de inhibir la oxidación del LDL, favoreciendo un proceso inflamatorio (121). En individuos que padecen enfermedades crónicas que favorezcan estados de estrés oxidativo e inflamación sistémica, asociado a una respuesta de fase aguda, el HDL se comporta de forma perjudicial debido a su capacidad para promover la inflamación (119). En este estudio, una gran proporción de la población sufrían de patologías crónicas como HTA y DM; esto, asociado al evento coronario, el cual actuaría como un desencadenante de una respuesta de fase aguda, podría llevar a especular que los resultados aquí encontrados son producto de esta asociación, en la cual los niveles elevados de HDL actuarían de forma disfuncional.

A pesar de la escasa y no concluyente información sobre la asociación entre estrés, enfermedad coronaria y niveles de HDL, hay publicaciones que han evaluado la relación existente entre valores elevados de HDL y depresión, en las que estos niveles más altos se asociaron con un mayor riesgo de depresión en adultos de mediana edad (122). Las citoquinas antiinflamatorias son significativamente más bajas en pacientes con depresión mayor (123), por lo que el aumento de la concentración sérica de HDL podría empeorar esta situación, al favorecer la acción de citoquinas proinflamatorias.

Teniendo en cuenta lo reportado en la literatura, en relación con el vínculo existente entre estrés y depresión, el estrés se comporta como un factor de riesgo para el desarrollo de estados depresivos, al favorecer alteraciones en diversos sistemas biológicos (50, 51, 67). Además, la depresión es consecuencia de los

mecanismos de afrontamiento utilizados en el proceso de adaptación de una persona al estrés agudo o crónico (67). Por lo tanto, el estrés y la depresión comparten mecanismos de desregulación biológicas muy similares que favorecen la presentación de enfermedades cardiovasculares. Teniendo esto en cuenta, se podría extrapolar lo que sucede en la depresión con la elevación del HDL en el estrés.

La medición de los niveles de colesterol HDL puede no predecir con precisión la composición, la funcionalidad y las propiedades inmunomoduladoras de esta molécula; es por ello necesario la realización de futuros estudios que tengan presente esta limitante y en donde se logre medir el índice inflamatorio HDL (124) con el fin de esclarecer lo encontrado en este estudio.

Acerca de las otras variables clínicas valoradas, no se encontraron asociaciones con estrés y depresión. En la literatura se ha descrito cómo la predisposición a emociones negativas puede exacerbar la experiencia del estrés y potenciar sus efectos dañinos en el cuerpo, mientras que las emociones positivas desempeñan un papel importante para facilitar la recuperación (125, 126). Sin embargo, este enfoque unidimensional de las emociones negativas como factor de riesgo para la salud puede ser problemático, ya que no tiene en cuenta el hecho de que las emociones, incluso las negativas, son funcionales, siendo cruciales para la adaptación y la supervivencia (125). Por ejemplo, Eng y cols. (127) exponen que expresar emociones negativas de manera socialmente apropiada puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, la ausencia de emociones o de su adecuada expresión después de eventos estresantes puede ser un signo de

afrontamiento psicológico inadaptado o incluso de psicopatología (128). La falta de reconocimiento y expresión de emociones negativas puede prolongar la recuperación después de un evento estresante (125) y puede comprometer la salud física, desencadenando resultados negativos, como una mayor reactividad simpática cardiovascular (129) y una cardiopatía coronaria (130). Los resultados obtenidos por Dich y cols. (131) subrayan la idea de que experimentar una cantidad adecuada de emociones negativas después de un evento estresante puede ser necesario para el proceso de adaptación y para traer beneficios para la salud física. Con respecto a los hallazgos aquí encontrados, se podría hipotetizar que son debidos a la capacidad de los pacientes de reconocer, expresar y gestionar sus emociones frente al evento estresante, en este caso el evento coronario; sin embargo, en este estudio no se valoró en los pacientes la regulación emocional, que nos permitiría confirmar dicha hipótesis. Se recomienda para futuros estudios realizar esta valoración con el fin de constatar lo aquí expresado.

Se debe hacer una observación en cuanto al subregistro de algunas de las variables clínicas tomadas en este estudio, como lo fue la PCR. La PCR ha sido considerada un biomarcador de inflamación importante para el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria (132); niveles elevados de PCR ultrasensible se han asociado con un peor pronóstico (muerte, infarto e ictus a 3 años) (133). En cuanto a la depresión, también se han descrito niveles elevados de citoquinas proinflamatorias que conducen a la síntesis de proteínas de fase aguda, como la PCR, responsables de una respuesta inflamatoria sistémica, lo cual favorece un incremento en la morbimortalidad cardiovascular (66). Teniendo en cuenta esto, se

debe considerar a la PCR ultrasensible como un biomarcador importante en el seguimiento de los pacientes con enfermedad coronaria y la presencia concomitante de depresión o estrés, como lo encontrado en el estudio de Bielas y cols. (114), en el cual unos niveles más altos de síntomas de trastorno de estrés agudo desencadenados por infarto de miocardio se asociaron con una mayor respuesta inflamatoria en estos pacientes, sugiriendo un potencial impacto en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular. A la luz de esta información, se podría aconsejar a las unidades coronarias el uso de este biomarcador, principalmente en pacientes con enfermedad coronaria y depresión/estrés concomitante.

En relación con el análisis de tiempo al evento, este estudio no encontró diferencia en el tiempo medio de muerte, reinfarto o complicaciones entre los pacientes con depresión y sin depresión con evento coronario al momento de la hospitalización. Tampoco se halló diferencia significativa entre el tiempo medio para muerte, reinfarto o complicaciones entre los individuos con estrés y sin estrés con evento coronario durante la hospitalización.

A los 3 meses de seguimiento, la mayoría de los individuos que presentaron depresión y estrés presentaron estas condiciones *de novo*, mostrando que tener depresión a los tres meses produce una diferencia significativa en el tiempo medio para presentar complicaciones cardiovasculares a largo plazo posterior a un evento coronario, siendo el tiempo medio de 42,6 meses para los pacientes con depresión post-hospitalización, mientras que el tiempo medio para complicaciones en los pacientes sin depresión post-hospitalización fue de 55 meses.

La depresión a los tres meses post-hospitalización no fue un factor pronóstico a largo plazo para muerte o reinfarto en los pacientes con enfermedad coronaria; de igual forma, el estrés a los tres meses luego del evento coronario no fue un factor pronóstico a largo plazo para muerte, reinfarto o complicaciones en los individuos con enfermedad cardiovascular.

En este estudio, la depresión en pacientes con enfermedad coronaria fue un factor predictor para hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo de pulmón, arritmias, evento cerebrovascular, angina de pecho estable e inestable sin infarto), igual que lo reportado en el estudio de Strika y cols. (134) , que afirma que la depresión mayor y menor predicen una mayor utilización de servicios médicos, bien sea por rehospitalización (OR 1,98; IC 95% 1,0 - 3,93;  $p=0,04$ ) o por visita a los servicios ambulatorios (OR 3,75; IC 95% 1,86 - 7,58;  $p<0,001$ ), sin lograr predecir muerte o reinfarto. Finalmente, este hallazgo en el análisis multivariado perdió significancia estadística probablemente debido a varias limitaciones que son descritas más adelante.

Aunque este estudio no encontró que la depresión asociada a un evento coronario, durante el momento de la hospitalización y a los 3 meses, prediga de forma diferencial la mortalidad por causa cardiovascular con respecto a los pacientes sin depresión, en la literatura se ha documentado que la depresión mayor, la edad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son factores independientes de mortalidad a 10 años por causa cardíaca, tal como lo reporta Ingrid Connerney y cols. (135), que observaron que la depresión aumenta la

mortalidad de origen cardíaco 1,8 veces más de manera independiente, y la depresión *de novo* post-intervención cardíaca aumenta dos veces el riesgo de morir por esta misma causa, comparado con los pacientes que nunca se deprimieron (HR, 2.1; 95% IC, 1.1 - 4.1;  $p=0,03$ ). En el trabajo realizado por Damen y cols. (136), se realizó un seguimiento de 7 años a 1.234 pacientes tratados con intervención coronaria percutánea, en el cual se reportó que la depresión se mantuvo independientemente asociada con todas las causas de mortalidad (HR, 1.63; 95% IC, 1.05-2.71;  $p = 0.038$ ), después de ajustar por características sociodemográficas y clínicas, ansiedad y personalidad tipo D.

Si bien en este estudio no se encontró que la depresión prediga reinfartos entre los pacientes con enfermedad coronaria establecida, en un metaanálisis realizado por Shaobo Shi y cols. (137) se documentó la relación de depresión clínica o su sintomatología en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular, con el riesgo de muerte súbita (HR 1,62 IC 95%, 1,37 - 1,92;  $p<0,0001$ ) o arritmias potencialmente fatales (como la taquicardia ventricular (TV) y la fibrilación ventricular (FV) HR 1,47 IC 95%, 1,23 - 1,76;  $p<0,001$ ). Hye Yon Yu y cols. (102) también hallaron que la presencia de depresión post-hospitalización (al mes) conjuntamente con una fracción de eyección baja (menor del 60%) se correlacionan con una mayor frecuencia de eventos cardíacos mayores a doce meses (muerte de origen cardiovascular, rehospitalización, reinfarto o revascularización). Asimismo, Stephen Boyle y cols. (138), documentan que la depresión en pacientes con enfermedad coronaria se asocia con la isquemia miocárdica inducida por estrés mental,

umentando el riesgo de reinfarcto en pacientes con estrés emocional en 1,3 veces (OR =1.30: 95% IC 1.06 - 1.60,  $p=0,013$ ).

Tal como se documenta en este estudio y en los expuestos anteriormente, la depresión asociada a un evento coronario es un factor pronóstico para las complicaciones derivadas del daño cardíaco. Algunos autores proponen rutas o procesos que explican la relación psico-cardíaca, basados en la biología molecular, procesos que parecieran ser independientes de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad, dislipidemia), tal como sugieren John Headrick y cols. (139) que postulan cuatro procesos extrínsecos: aumento en la actividad simpática o una disminución en la actividad parasimpática (vagal), junto a la activación crónica del eje HHA y las disfunciones inmunoinflamatorias. Javeria Syeda y cols. (140), además de los cuatros procesos extrínsecos expuestos, postulan que el estrés leve crónico disminuye los niveles de serotonina, aumenta el cortisol y la norepinefrina, ocasionando depresión e injuria cardíaca.

Estudios en modelos animales proponen la hiperactividad del sistema simpático, con el consecuente aumento de las concentraciones plasmáticas de epinefrina y norepinefrina, además del incremento en la expresión de la enzima tirosina hidroxilasa en el miocardio, como la vía por la cual la depresión interfiere en el remodelamiento cardíaco tras un infarcto, vinculando de esta manera a la depresión con un pronóstico adverso después de un IAM (141). Por lo tanto, las complicaciones cardiovasculares evaluadas en este estudio podrían ser explicadas por diferentes mecanismos que interactúan y prolongan el proceso pro-inflamatorio

y neuroendocrino ante un evento coronario agudo, en el que la depresión juega un rol importante al interferir con el proceso de remodelamiento cardiaco. Además, la presencia de la depresión durante y posterior al evento coronario aumentan el riesgo de muerte, reinfarto o eventos adversos cardiacos mayores (142), por lo cual se hace necesario establecer intervenciones integrales y transdisciplinarias a los pacientes con enfermedad coronaria y depresión, siendo trascendental la valoración y manejo por psicología o psiquiatría durante el episodio agudo y durante los seguimientos, con el fin de detectar síntomas de depresión persistente y poder realizar tratamientos oportunos (143).

Cochrane, en la actualización de 2016 (144), realizó una revisión sistemática de las intervenciones psicológicas en enfermedad coronaria, donde incluyó 35 estudios que en total sumaron 10,703 pacientes, en el que la intervención psicológica se podía medir de forma independiente, con seguimientos desde los 6 meses y hasta más de 10 años. Los autores reportaron un nivel de calidad de moderado a bajo en los ensayos clínicos evaluados; aun así, se evidenció una reducción en la mortalidad de origen cardiovascular con el manejo por psicología (reducción de la mortalidad en el 21%, RR 0,79; IC del 95%: 0,63 a 0,98) y una mejora de los síntomas de depresión, estrés y ansiedad, siendo más efectiva la terapia psicológica en conjunto con la farmacológica para control de la psicopatología. No encontraron mejoría en cuanto a mortalidad total, reintervenciones coronarias, ni para evitar reinfartos no fatales, comparadas con el tratamiento médico o de rehabilitación usual.

Es importante mencionar uno de los resultados obtenidos en los análisis de tiempo al evento para reinfarto en la regresión de Cox, en el cual se encontró, que el antecedente de hipotiroidismo fue un factor pronóstico para este evento a 5 años. Las hormonas tiroideas tienen un papel importante en la homeostasis cardiovascular. En el miocardio, estas hormonas estimulan tanto la relajación miocárdica diastólica como la contracción miocárdica sistólica, tienen un efecto proangiogénico, un papel significativo en el mantenimiento de la matriz extracelular y modulan la función mitocondrial cardíaca. Por ende, una disfunción del eje tiroideo influirá negativamente en el miocardio. En las últimas dos décadas esta relación entre hormonas tiroideas y corazón ha sido estudiada, encontrando una asociación entre una función tiroidea anormal en el momento de un evento coronario agudo y resultados cardiovasculares adversos posteriores. Se ha descrito que niveles adecuados de hormonas tiroideas son un factor crucial que modulan la estructura, función y geometría del ventrículo izquierdo durante el período tardío posterior al infarto de miocardio. En estudios experimentales se ha reportado que las hormonas tiroideas pueden tener un papel terapéutico en la reducción del tamaño del infarto y también favorecer la función del miocardio después de un IAM (145, 146). Estos hallazgos resaltan la importancia de medir niveles de hormonas tiroideas en pacientes con enfermedad coronaria y hacer un seguimiento y manejo estricto de las patologías tiroideas en esta población, con el fin de reducir los resultados adversos a mediano y largo plazo.

Aunque investigaciones previas han evidenciado las implicaciones negativas a largo plazo de la depresión y el estrés sobre el pronóstico de la enfermedad coronaria, los análisis multivariantes de Cox teniendo en cuenta todas las covariables, realizados en este estudio, no fueron concluyentes. La baja tasa de eventos, el tamaño de la muestra, la pérdida del seguimiento de los pacientes y los registros incompletos de alguna de las variables tenidas en cuenta para el análisis, son las limitaciones más importantes y la posible razón de los resultados aquí obtenidos.

Entre las dificultades que se presentaron durante la realización de este estudio, se destaca la del seguimiento a los pacientes, debido a que luego del alta hospitalaria, un número importante de ellos no asistieron a las revisiones o fueron redireccionados a otras instituciones médicas para su seguimiento y tratamiento, llevando a una disminución en el número de controles por parte del centro especializado en el que se llevó a cabo este estudio. Este fenómeno puede ser explicado por la dinámica del sistema de salud del país que no garantiza la continuidad del tratamiento y seguimiento en un solo centro de salud, sino que está regido por capitación del mercado; además, la alta rotación de lugar de vivienda y de números de celulares de los participantes dificultó aún más su seguimiento telefónico. También, al ser la institución de salud una unidad especializada, ingresan pacientes de diferentes municipios del departamento y hasta del país, aumentando más la posibilidad de pérdida de los individuos de la cohorte.

Para futuros estudios se recomienda evaluar una muestra de un mayor tamaño, tener un mejor seguimiento en el tiempo e idealmente que sea un estudio multicéntrico.

También se recomienda para próximos trabajos evaluar las contribuciones potenciales de otras afecciones psiquiátricas concomitantes (por ejemplo, trastorno de ansiedad), que pueden aumentar de forma independiente o sinérgica el riesgo de eventos adversos en pacientes con síndrome coronario (14). *The Netherlands Study of Depression and Anxiety* (NESDA) de los Países Bajos (147), informó que las personas con trastornos de ansiedad presentaban una prevalencia tres veces mayor para enfermedad coronaria (OR = 2,70; IC del 95% = 1,31 - 5,56). De igual forma, un estudio realizado en Brasil con una cohorte de 15.105 funcionarios públicos reportó que la presencia concomitante de depresión mayor y trastorno de ansiedad se asocia con un aumento tres veces mayor de enfermedad coronaria (OR: 2,99; IC del 95% = 2,10 a 4,28), mientras que el trastorno de ansiedad generalizada sólo se asoció con un aumento del 1,5 (OR: 1.41, 95% CI = 1.07–1.85) (148).

La principal fortaleza de este trabajo es el hecho de ser el primer estudio en Colombia donde se realiza un seguimiento longitudinal de un grupo de pacientes con enfermedad coronaria desde una mirada biopsicosocial, en donde se logran

valoraciones psicológicas y de biomarcadores, lo que han permitido evaluar la influencia de la depresión y el estrés en los resultados clínicos.

A pesar de los resultados en los análisis multivariados de Cox, surgieron algunas observaciones interesantes y potencialmente importantes. En Colombia, las guías de práctica clínica para la enfermedad coronaria no recomiendan el cribado y el tratamiento de rutina de la depresión en esta población (82). Este estudio sugiere la necesidad de establecer intervenciones multidisciplinarias para los pacientes con enfermedad coronaria en nuestra población, que incluya una evaluación y manejo psicológico y psiquiátrico durante el episodio agudo y durante todo el seguimiento, con el objetivo de detectar síntomas depresivos persistentes y brindar el tratamiento adecuado, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y el curso de la enfermedad (76, 80, 143, 144).

## 8. Conclusiones

Los pacientes con depresión durante la hospitalización por un evento coronario presentan un mayor compromiso de la función ventricular izquierda, en comparación con los no deprimidos; de igual forma, la presencia de depresión a los 3 meses post hospitalización es un factor diferenciador para la presentación de complicaciones en un tiempo menor a los no deprimidos.

En pacientes con enfermedad coronaria y un HDL elevado en el momento de la hospitalización, asociado a la presencia de estrés, el HDL podría actuar como un factor proinflamatorio. Se recomienda seguir evaluando el papel del HDL y de su índice inflamatorio en este grupo específico de población (pacientes con enfermedad cardiovascular y presencia de estrés o depresión) con el fin de esclarecer lo encontrado en este estudio.

Es pertinente una valoración de la salud mental de esta población, que permita un abordaje terapéutico transdisciplinario con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y el curso de la enfermedad. Además, se considera que es de suma importancia la incorporación del cribado y manejo de psicopatologías como las aquí estudiadas, en las guías de práctica clínica para enfermedad coronaria de Colombia.

## **Bibliografía**

1. Bonita R, De Courten M, Dwyer T, Jamrozik K, Winkelmann R. Surveillance of risk factors for noncommunicable diseases: The WHO STEPwise approach: Summary. *Noncommunicable Diseases and Mental Health*, World Health Organization; 2001.
2. World-Health-Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2014. ISBN 978 92 4 156485 4. 2014.
3. Bovet P, Paccaud F. Cardiovascular disease and the changing face of global public health: a focus on low and middle income countries. *Public Health Reviews*. 2011;33(2):397-415.
4. Pemberthy López C, Jaramillo-Gómez N, Velásquez Mejía CA, Cardona-Vélez J, Contreras-Martínez H, Jaramillo-Restrepo V. Conceptos actuales sobre el envejecimiento y la enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016;23(3):210-7.
5. Bowry ADK, Lewey J, Dugani SB, Choudhry NK. The Burden of Cardiovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries: Epidemiology and Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(9):1151-9.
6. Gallardo Solarte K, Benavides Acosta FP, Rosales Jiménez R. Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana. *Revista Ciencias de la Salud*. 2016;14:103-14.
7. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, et al. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(9):873-98.

8. Rosselli D, Tarazona Sanabria NA, Aroca Mejía A. La salud en Colombia 1953-2013: Un análisis de estadísticas vitales. 2014.
9. Martínez JC. Factors associated to mortality by non-communicable diseases in Colombia, 2008-2012. *Biomédica*. 2016;36(4):535-46.
10. DANE. Dirección de censos y demografía. Estadísticas vitales 2019. In: Bogotá C, editor. 2020. p. 47.
11. World-Health-Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010: Geneva: World Health Organization; 2011.
12. Pereira VH, Cerqueira JJ, Palha JA, Sousa N. Stressed brain, diseased heart: a review on the pathophysiologic mechanisms of neurocardiology. *International journal of cardiology*. 2013;166(1):30-7.
13. Nekouei ZK, Yousefy A, Doost HTN, Manshaee G, Sadeghei M. Structural Model of psychological risk and protective factors affecting on quality of life in patients with coronary heart disease: A psychocardiology model. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(2):90.
14. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350 - 69.
15. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in

11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):953-62.

16.Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*. 2004;364(9438):937-52.

17.Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. *Circulation*. 2007;115(9):1067-74.

18.Lemos Hoyos M, Cuartas Murillo V, Agudelo Velez DM, Arango Lasprilla JC, Rogers H, editors. Depressive symptoms and Coronary Artery Disease in a Colombian Sample: potential mechanisms of action. *Annals of Behavioral Medicine*; 2012: SPRINGER 233 SPRING ST, New York, NY 10013 USA.

19.Rogers HL, Hoyos ML, Murillo VC, Lasprilla JCA. Síntomas de depresión y factores de riesgo asociados en pacientes con cardiopatía isquémica. *Revista argentina de clínica psicológica*. 2018;27(1):53-61.

20.Lemos M, Agudelo-Vélez DM. El afecto negativo como factor emocional de orden superior en pacientes cardiovasculares. *Acta Colombiana de Psicología*. 2018;21(2):68-77.

21.Arevalo JJ, Soto KA, Caamaño B. Depresión en síndromes coronarios agudos: aplicación de la escala Beck Depression Inventory. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2014;43(1):2-6.

22.Ferrie JE, Kivimäki M, Shipley MJ, Smith GD, Virtanen M. Job insecurity and incident coronary heart disease: the Whitehall II prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):178-81.

23. Hernandez R, Allen NB, Liu K, Stamler J, Reid KJ, Zee PC, et al. Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS). *Preventive medicine*. 2014;61:54-60.
24. Aiello AE, Diez-Roux A, Noone A-M, Ranjit N, Cushman M, Tsai MY, et al. Socioeconomic and psychosocial gradients in cardiovascular pathogen burden and immune response: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(5):663-71.
25. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-217.
26. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(3):243.
27. World-Health-Organization. *The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope* 2001.
28. Cannon W. *The Wisdom of the Body*. New York: WW Norton & Co. Inc; 1932.
29. Sterling P. Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology, and rational. *Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation*. 2004;17.
30. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline: MacArthur studies of successful aging. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(7):696-710.
31. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Archives of internal medicine*. 1993;153(18):2093-101.

32. Juster R-P, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;35(1):2-16.
33. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of Adaptation—Allostatic Load and Its Health Consequences: MacArthur Studies of Successful Aging. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(19):2259-68.
34. Porcelli P, Laera D, Mastrangelo D, Di Masi A. Prevalence of Allostatic Overload Syndrome in Patients with Chronic Cardiovascular Disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2012;81(6):375-7.
35. McEWEN BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;840(1):33-44.
36. Fava GA, Guidi J, Semprini F, Tomba E, Sonino N. Clinical assessment of allostatic load and clinimetric criteria. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2010;79(5):280-4.
37. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly*. 2012;142(0).
38. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England journal of medicine*. 1998;338(3):171-9.
39. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(6):360.
40. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):209-13.

41. Wolf JM, Rohleder N, Bierhaus A, Nawroth PP, Kirschbaum C. Determinants of the NF- $\kappa$ B response to acute psychosocial stress in humans. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(6):742-9.
42. Toker S, Shirom A, Shapira I, Berliner S, Melamed S. The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *Journal of occupational health psychology*. 2005;10(4):344.
43. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored WISE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(21):2044-50.
44. Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BW. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1573-85.
45. Harrison NA, Cooper E, Voon V, Miles K, Critchley HD. Central autonomic network mediates cardiovascular responses to acute inflammation: relevance to increased cardiovascular risk in depression? *Brain, behavior, and immunity*. 2013;31:189-96.
46. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2014;13(2):108-15.

47. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113(13):1708-14.
48. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(6):998-1005.
49. Loh K, Kew S. Endocannabinoid system and cardio-metabolic risk. *The Medical journal of Malaysia*. 2008;63(4):348-50; quiz 51.
50. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463.
51. Kiank C, Zeden J-P, Drude S, Domanska G, Fusch G, Otten W, et al. Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: implications on immunosuppression in mice and humans. *PLoS One*. 2010;5(7):e11825.
52. Russo S, Kema IP, Bosker F, Haavik J, Korf J. Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10(4):258-68.
53. Firk C, Markus CR. Mood and cortisol responses following tryptophan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression. *Clinical Nutrition*. 2009;28(3):266-71.
54. Robinson OJ, Sahakian BJ. Acute tryptophan depletion evokes negative mood in healthy females who have previously experienced concurrent negative mood and tryptophan depletion. *Psychopharmacology*. 2009;205(2):227-35.
55. Müller N, Schwarz MJ. Neuroimmune–endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. *Expert review of neurotherapeutics*. 2006;6(7):1017-38.

56. Myint A-M, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *Journal of affective disorders*. 2007;98(1):143-51.
57. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(3):305-15.
58. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association. 1994;4th ed.
59. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, de la Cruz LF, Almqvist C, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *bmj*. 2019;365:l1255.
60. Restrepo CG, Gómez Restrepo HBRUSOUR, Bayona GH, Urrego AR, Oleas HS, Restrepo MU. *Psiquiatría Clínica*: Ed. Médica Panamericana.
61. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e442.
62. Hall CA, Reynolds-lii CF. Late-life depression in the primary care setting: challenges, collaborative care, and prevention. *Maturitas*. 2014;79(2):147-52.
63. Unützer J, Katon W, Sullivan M, Miranda J. Treating depressed older adults in primary care: narrowing the gap between efficacy and effectiveness. *The Milbank Quarterly*. 1999;77(2):225-56.
64. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *Jama*. 2006;295(24):2874-81.

65. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *American journal of hypertension*. 2015;28(11):1295-302.
66. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;74:277-86.
67. Faur A. Correlation between depression and stress test at patients with ischemic heart. *Medicina Sportiva: Journal of Romanian Sports Medicine Society*. 2016;12(1):2715.
68. Pizzi C, Santarella L, Bugiardini R. Epidemiology and the physiopathological link between depression and cardiovascular disease. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014;5:52-5.
69. Bradley SM, Rumsfeld JS. Depression and cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 25(7):614-22.
70. Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*. 2001;42(2):123-46.
71. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care*. 2012;35(5):1171-80.
72. van Montfort E, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Validity of the European Society of Cardiology's Psychosocial Screening Interview in Patients With Coronary Artery Disease—The THORESCI Study. *Psychosomatic medicine*. 2017;79(4):404-15.

73.Hagström E, Norlund F, Stebbins A, Armstrong PW, Chiswell K, Granger CB, et al. Psychosocial stress and major cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *J Intern Med.* 2018;283(1):83-92.

74.Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017;16(2):163-80.

75.Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):319-24.

76.Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(14):1827-45.

77.Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, Frasura-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation.* 2008;118(17):1768-75.

78.Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, et al. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to

Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(10):965-86.

79. Post-Myocardial Infarction Depression Clinical Practice Guideline P. AAFP guideline for the detection and management of post-myocardial infarction depression. *Ann Fam Med*. 2009;7(1):71-9.

80. Frost JL, Rich Jr RL, Robbins CW, Stevermer JJ, Chow RT, Leon KK, et al. Depression Following Acute Coronary Syndrome Events: Screening and Treatment Guidelines from the AAFP. *American family physician*. 2019;99(12).

81. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.

82. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para Síndrome Coronario Agudo. Guía completa. Guía no.17. Tercera ed. Bogotá D.C.: El Ministerio 2017.

83. Lugo-Agudelo LH, Ortiz SD, Rangel AM, Ospina A, Sénior JM. Guía de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años, clasificación B, C y D. Componente de rehabilitación cardíaca. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2019;26(6):357-68.

84. Social CMdSyP. Guía de práctica clínica. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de

los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. 2013. p. 630.

85.Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, Pitman RK, Fayad ZA, Tawakol A. Disentangling the Links Between Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(8):e010931.

86.Members: ATF, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)†. *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635-701.

87.Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. Meditation and Cardiovascular Risk Reduction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(10):e002218.

88.Cohen S, Mermelstein R, Kamarck T, Hoberman HM. Measuring the functional components of social support. *Social support: Theory, research and applications*: Springer; 1985. p. 73-94.

89.Cohen S, Mermelstein R, Kamarck T, Hoberman HM. Measuring the Functional Components of Social Support. In: Sarason I, Sarason B, editors. *Social Support: Theory, Research and Applications*. NATO ASI Series. 24: Springer Netherlands; 1985. p. 73-94.

90. Campo-Arias A, Bustos-Leiton GJ, Romero-Chaparro A. Consistencia interna y dimensionalidad de la Escala de Estrés Percibido (EEP-10 y EEP-14) en una muestra de universitarias de Bogotá, Colombia. *Aquichan*. 9(3):271-80.
91. Janczura M, Bochenek G, Nowobilski R, Dropinski J, Kotula-Horowitz K, Laskowicz B, et al. The Relationship of Metabolic Syndrome with Stress, Coronary Heart Disease and Pulmonary Function--An Occupational Cohort-Based Study. *PloS one*. 2015;10(8):e0133750-e.
92. Kahraman S, Cam Kahraman F, Zencirkiran Agus H, Kalkan AK, Uzun F, Karakayalı M, et al. Perceived stress level is associated with coronary artery disease severity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(5):494-503.
93. Yang Y, Bi M, Xiao L, Chen Q, Chen W, Li W, et al. Perceived stress status and sympathetic nervous system activation in young male patients with coronary artery disease in China. *European journal of internal medicine*. 2015;26(9):726-30.
94. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals*. 2002;32(9):509-15.
95. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999;282(18):1737 - 44.
96. Thombs BD, Ziegelstein RC, Whooley MA. Optimizing Detection of Major Depression Among Patients with Coronary Artery Disease Using the Patient Health Questionnaire: Data from the Heart and Soul Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(12):2014-7.

97. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease. *General hospital psychiatry*. 2007;29(5):417-24.
98. Ren Y, Yang H, Browning C, Thomas S, Liu M. Performance of screening tools in detecting major depressive disorder among patients with coronary heart disease: a systematic review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:646.
99. Elderon L, Smolderen KG, Na B, Whooley MA. Accuracy and prognostic value of American Heart Association–recommended depression screening in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(5):533-40.
100. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2000;48(4):379-91.
101. Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *Jama*. 2001;286(13):1621-7.
102. Yu HY, Park Y-S, Son Y-J. Combined effect of left ventricular ejection fraction and post-cardiac depressive symptoms on major adverse cardiac events after successful primary percutaneous coronary intervention: a 12-month follow-up. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2017;16(1):37-45.
103. Larsen KK. Depression following myocardial infarction. *Danish Medical Journal*. 2013;60(7):B4689.
104. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *Journal of General Internal Medicine*. 2006;21(1):30-8.

- 105.Parashar S, Rumsfeld JS, Reid KJ, Buchanan D, Dawood N, Khizer S, et al. Impact of Depression on Sex Differences in Outcome After Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(1):33-40.
- 106.Smolderen KG, Spertus JA, Reid KJ, Buchanan DM, Krumholz HM, Denollet J, et al. The Association of Cognitive and Somatic Depressive Symptoms With Depression Recognition and Outcomes After Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(4):328-37.
- 107.Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C. Screening for Depression in Medical Settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A Diagnostic Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(11):1596-602.
- 108.Van Melle JP, De Jonge P, Ormel J, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ, Honig A, et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *European heart journal*. 2005;26(24):2650-6.
- 109.Bagherian-Sararoudi R, Gilani B, Ehsan HB, Sanei H. Relationship between left ventricular ejection fraction and depression following myocardial infarction: an original article. *ARYA atherosclerosis*. 2013;9(1):16.
- 110.Sin NL, Yaffe K, Whooley MA. Depressive symptoms, cardiovascular disease severity, and functional status in older adults with coronary heart disease: the heart and soul study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(1):8-15.
- 111.Wu Y, Zhu B, Chen Z, Duan J, Luo A, Yang L, et al. New Insights into the Comorbidity of Coronary Heart Disease and Depression. *Current problems in cardiology*. 2019.

112. Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Current cardiology reports*. 2017;19(11):111.
113. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2012;110(12):1711-6.
114. Bielas H, Meister-Langraf RE, Schmid J-P, Barth J, Znoj H, Schnyder U, et al. Acute stress disorder and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(3):298-305.
115. Ginzburg K, Solomon Z, Koifman B, Keren G, Roth A, Kriwisky M, et al. Trajectories of posttraumatic stress disorder following myocardial infarction: a prospective study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003.
116. Steptoe A, Brydon L. Associations between acute lipid stress responses and fasting lipid levels 3 years later. *Health Psychology*. 2005;24(6):601.
117. Kivimäki M, Lawlor DA, Singh-Manoux A, Batty GD, Ferrie JE, Shipley MJ, et al. Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. *Bmj*. 2009;339:b3765.
118. Bacon SL, Ring C, Lip GY, Carroll D. Increases in lipids and immune cells in response to exercise and mental stress in patients with suspected coronary artery disease: effects of adjustment for shifts in plasma volume. *Biological psychology*. 2004;65(3):237-50.
119. Namiri-Kalantari R, Gao F, Chattopadhyay A, Wheeler AA, Navab KD, Farias-Eisner R, et al. The dual nature of HDL: Anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. *BioFactors*. 2015;41(3):153-9.

- 120.Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE, et al. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1–induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation*. 2001;103(1):108-12.
- 121.Dodani S, Kaur R, Reddy S, Reed GL, Navab M, George V. Can dysfunctional HDL explain high coronary artery disease risk in South Asians? *International Journal of Cardiology*. 2008;129(1):125-32.
- 122.Oh J, Kim T-S. Serum lipid levels in depression and suicidality: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2014. *Journal of affective disorders*. 2017;213:51-8.
- 123.Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clinical and Developmental Immunology*. 2008;2007.
- 124.Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*. 2003;108(22):2751-6.
- 125.Zautra AJ. *Emotions, Stress, and Health*: Oxford University Press; 2006.
- 126.Folkman S. The case for positive emotions in the stress process. *Anxiety, stress, and coping*. 2008;21(1):3-14.
- 127.Eng PM, Fitzmaurice G, Kubzansky LD, Rimm EB, Kawachi I. Anger Expression and Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Among Male Health Professionals. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(1).

- 128.Cole PM, Michel MK, Teti LOD. The development of emotion regulation and dysregulation: a clinical perspective. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 1994;59(2-3):73-102.
- 129.Gross JJ, Levenson RW. Hiding feelings: The acute effects of inhibiting negative and positive emotion. *Journal of Abnormal Psychology*. 1997;106(1):95-103.
- 130.Haynes S, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *American Journal of Epidemiology*. 1980;111(1):37-58.
- 131.Dich N, Doan SN, Kivimäki M, Kumari M, Rod NH. A non-linear association between self-reported negative emotional response to stress and subsequent allostatic load: Prospective results from the Whitehall II cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:54-61.
- 132.Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal*. 2015;67(2):89-97.
- 133.Kosmidou I, Redfors B, Chen S, Crowley A, Lembo NJ, Karmpaliotis D, et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial. *American heart journal*. 2019;210:49-57.
- 134.Strik JJ, Lousberg R, Cheriex EC, Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004;56(1):59-66.

135. Connerney I, Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Seckman C. Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatic medicine*. 2010;72(9):874-81.
136. Damen NL, Versteeg H, Boersma E, Serruys PW, van Geuns R-JM, Denollet J, et al. Depression is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: results from the RESEARCH registry. *International journal of cardiology*. 2013;167(6):2496-501.
137. Shi S, Liu T, Liang J, Hu D, Yang B. Depression and risk of sudden cardiac death and arrhythmias: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2017;79(2):153-61.
138. Boyle S, Samad Z, Becker RC, Williams R, Kuhn C, Ortel TL, et al. Depressive symptoms and mental stress induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic medicine*. 2013;75(9):822.
139. Headrick JP, Peart JN, Budiono BP, Shum DH, Neumann DL, Stapelberg NJ. The heartbreak of depression: 'Psycho-cardiac' coupling in myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2017;106:14-28.
140. Syeda JN, Rutkofsky IH, Muhammad AS, Abdalla THB, Saghir Z. The Psycho-cardiac Coupling, Myocardial Remodeling, and Neuroendocrine Factor Levels: The Psychosomatics of Major Depressive Disorder. *Cureus*. 2018;10(4).
141. Shi S, Liang J, Liu T, Yuan X, Ruan B, Sun L, et al. Depression increases sympathetic activity and exacerbates myocardial remodeling after myocardial infarction: evidence from an animal experiment. *PloS one*. 2014;9(7):e101734.
142. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of pre-morbid and post-morbid depression onset on mortality and cardiac morbidity

among coronary heart disease patients: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(8):786.

143.Kang H-J, Stewart R, Bae K-Y, Kim S-W, Shin I-S, Hong YJ, et al. Predictors of depressive disorder following acute coronary syndrome: Results from K-DEPACS and EsDEPACS. *Journal of affective disorders*. 2015;181:1-8.

144.Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4).

145.von Hafe M, Neves JS, Vale C, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr Connect*. 2019;8(5):R76-R90.

146.Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14(1):39-55.

147.Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman ATF, van Hout HPJ, de Jonge P, Penninx BWJH. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2010;125(1):241-8.

148.Kemp AH, Brunoni AR, Nunes MA, Santos IS, Goulart AC, Ribeiro AL, et al. The association between mood and anxiety disorders, and coronary heart disease in Brazil: a cross-sectional analysis on the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Frontiers in psychology*. 2015;6:187-.