

Depresión y calcificación en la raíz aórtica y arterias coronarias

Depression and calcification in aortic root and coronary arteries

Mariana Suárez-Bagnasco*

Miguel Cerdá**

Guillermo Ganum***

Resumen

Se estudia, en adultos de ambos sexos, la asociación entre la depresión y la presencia simultánea de calcificación en las arterias coronarias y la raíz aórtica por un lado, y entre la depresión y la presencia de calcificación coronaria, por otro lado.

Estudio transversal. Participaron mayores de 21 años, asintomáticos, sin antecedentes coronarios, que se realizaron una angiotomografía cardíaca por indicación del médico tratante y que fueron evaluados para la depresión. La presencia de calcificación se evaluó mediante angiotomografía cardíaca. La depresión se evaluó mediante un test psicológico.

Resultados: 60 adultos, 30 hombres y 30 mujeres,

media de 51 ± 5 años. Encontramos una asociación de mayor fortaleza entre la depresión y la calcificación en dos ubicaciones (calcificación coronaria y aórtica) que en un solo lugar (calcificación coronaria). Las personas con calcificación coronaria y aórtica puntuaron más alto en las pruebas de depresión que las personas con calcificación coronaria únicamente.

El presente estudio tiene limitaciones debido al tamaño de la muestra y el diseño utilizado. Sin embargo, los resultados sugieren que podría ser interesante estudiar una muestra más grande, con un diseño prospectivo, teniendo en cuenta otras variables intervinientes. Los resultados del presente trabajo confirmaron la presencia simultánea de la depresión y las lesiones ateroscleróticas. Se sugieren dos preguntas: si el tratamiento

* Dr. en Medicina, colaboradora desde agosto de 2012 a marzo de 2014 de Investigaciones Médicas, Hospital Universitario Fundación Favaloro.

** Médico cardiólogo especialista en cardio-imágenes. Investigaciones Médicas, Hospital Universitario Fundación Favaloro.

*** Médico cardiólogo especialista en cardio-imágenes. Investigaciones Médicas, Hospital Universitario Fundación Favaloro.

de la depresión podría modificar el proceso de evolución de las lesiones, y viceversa, y si una intervención terapéutica en ambos (enfermedad aterosclerótica y la depresión), sería más acertada que sólo realizar el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

Palabras clave: Depresión, Enfermedad aterosclerótica, calcificación, Angiotomografía cardíaca.

modify the process of evolution of lesions and vice versa, and whether a therapeutic intervention on both (atherosclerotic disease and depression) would be more successful than treating atherosclerotic disease only.

Keywords: Depression, Atherosclerotic disease, Calcification, Cardiac angiography.

Abstract

Objective: We study, in adults of both genders, the association between depression and the simultaneous presence of calcification in coronary arteries and aortic root from one side, and between depression and the presence of coronary calcification only, on the other side. **Methods:** This is a transversal study. Asymptomatic patients over 21 years old were studied. They had not coronary antecedents, and were selected from a group with an angiotomography indication ordered by their physicians. Depression scales were administered to these persons aiming to evaluate the possibility of an associated depressive disorder. **Results:** 60 adults, 30 men and 30 women, mean 51±5 years old. We found an association of higher strength between depression and calcification in two locations (coronary and aortic calcification) than in one location (coronary calcification only). People with coronary and aortic calcification scored higher in depression tests than people with coronary calcification only. **Conclusions:** The present study has limitations due to sample size and design used. However, the results suggest it could be worthwhile to study a larger sample with a prospective design, considering other intervening variables. Findings of the present work were confirmed the simultaneous presence of depression and atherosclerotic lesions. It strongly suggests two questions: whether treating depression could

Introducción

Numerosos estudios transversales y longitudinales realizados en diferentes poblaciones donde se han controlado variables sociodemográficas y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, describen la depresión como un factor asociado a la morbimortalidad por patologías coronarias, influyendo en su evolución y pronóstico (Barth, Schumacher & Herrmann-Lingen, 2004; Blumenthal et al., 2003; Frasure-Smith, Lesperance & Talajic, 1995; Lesman-Leegte et al., 2009; Lesperance, Frasure-Smith, Talajic & Bourassa, 2002; Lichtman et al., 2008; Nicholson, Kuper & Hemingway, 2006; Rugulies, 2002; Sherwood et al., 2007; Thombs et al., 2008; Van der Kooy et al., 2007; Wulsin, 2004). Generalmente, estos trabajos se han focalizado en el estudio de la etapa sintomática de la enfermedad coronaria.

En el caso específico de la enfermedad coronaria subclínica, la coronariografía mediante tomografía computada-

multicorte permite la identificación y caracterización de lesiones ateroscleróticas coronarias en diferentes fases evolutivas (Stary et al., 1995) incluyendo etapas asintomáticas de la enfermedad, posibilitando la realización de estudios sobre la asociación entre depresión y la enfermedad aterosclerótica coronaria subclínica.

En la bibliografía hallamos resultados contradictorios sobre la asociación entre la depresión y el puntaje de calcio coronario, en adultos asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad coronaria. Por un lado, se han encontrado trabajos que no hallaron asociaciones entre la depresión y el puntaje de calcio coronario (Diez Roux et al., 2006; O'Malley, Jones, Feuerstein & Taylor, 2000) y estudios que si encontraron asociación entre estas dos variables (Hamer, Kivimaki, Lahiri, Marmot & Steptoe, 2010; Janssen et al., 2011).

Si bien el *score* cálcico es un buen predictor de eventos coronarios agudos futuros suele ser considerado un indicador de lesión aterosclerótica coronaria (Azevedo, Rochitte & Lima, 2012; Hou et al., 2012; Nucifora, Bax, van Werkhoven, Boogers & Schuijf, 2011), un *score* cálcico cero no descarta la posibilidad de que exista una lesión aterosclerótica coronaria. Es posible presentar un *score* cálcico cero y tener una lesión no cálcica (Gottlieb et al., 2010).

En función de todo lo anterior, estudiamos en nuestro país la asociación entre las lesiones ateroscleróticas coro-

narias (cálcicas y no cálcicas) en adultos asintomáticos sin antecedentes coronarios. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la depresión y la presencia de lesiones ateroscleróticas coronarias, ya sea cálcicas como no cálcicas (Suárez-Bagnasco, Ganum, Cerdá & Bonet, 2011).

Si bien aún no se conocen acabadamente los procesos fisiopatológicos involucrados en la asociación entre depresión y la aterosclerosis, se han planteado los siguientes: alteración del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, desbalance simpático-parasimpático, predominio de interleuquinas proinflamatorias y disfunción endotelial. Además, la desregulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal puede conducir a hiperactividad adrenal, la cual a su vez, puede incrementar la frecuencia cardíaca, la activación plaquetaria y aumentar el tono vasoconstrictivo, favoreciendo la progresión de la patología cardiovascular (Bonetti, Lerman & Lerman, 2002; Cooper et al., 2011; Dowlati et al., 2010; Goldston & Baillie, 2008; Joynt, Whellan & O'Connor, 2003; Maes, 2011; Malpas, 2010; Rybakowski, Wykretowicz, Heymann-Szlachcinska & Wysocki, 2006).

Por otro lado, con cierta frecuencia, la presencia de calcificación de las arterias coronarias se acompaña de calcificación en otras áreas cardíacas como por ejemplo: aórticas y valvulares. Su presencia conjunta indica no solo la presencia de enfermedad aterosclerótica sino también la extensión de la misma.

Recordemos que la enfermedad aterosclerótica no solo es una enfermedad local sino también sistémica, pudiéndose localizar en diferentes sitios vasculares, incrementándose la probabilidad de desarrollarse en otros sitios vasculares una vez desarrollada en una localización determinada. Por ejemplo: la presencia de calcificación en la raíz aórtica se ha asociado a un incremento en el riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria (Iribarren, Sidney, Sternfeld & Browner, 2000).

La depresión, por su parte, asociada a la aterosclerosis, puede favorecer la presencia y extensión de la enfermedad, a través de sustratos fisiopatológicos mencionados, de conductas no saludables (muchas de las cuales se vinculan al desarrollo y mantenimiento de factores de riesgo cardiovasculares) y de una baja adherencia terapéutica, frecuentemente observadas en pacientes deprimidos.

El estudio de la asociación entre la depresión y la calcificación en otras áreas cardíacas diferentes de las arterias coronarias es muy escaso, registrándose un solo trabajo. En 2005 se publicó un estudio donde evaluaron simultáneamente la calcificación coronaria y la calcificación aórtica en mujeres de entre 42 y 52 años, sin antecedentes coronarios. En este estudio encontraron una asociación entre episodios depresivos mayores recurrentes y la calcificación aórtica y coronaria (Agatista et al., 2005).

Ya que no encontramos trabajos previos que estudien la posible asociación

entre la depresión y la calcificación coronaria y aórtica en adultos de ambos géneros, nos propusimos estudiar la misma, así como la comparación estadística de la asociación entre la depresión y la presencia simultánea de calcificación en las arterias coronaria y aórtica por un lado, y, entre la depresión y la presencia de calcificación coronaria solamente por otro.

Metodología

Materiales y métodos

Estudio transversal y piloto

Participaron pacientes ambulatorios, mayores de 21 años, asintomáticos, sin antecedentes coronarios, que concurren para la realización de una angiografía cardíaca derivados por su médico tratante, y a quienes se les evaluó la depresión, en un período de tiempo de diez meses.

A medida que los pacientes concurren para la realización del estudio cardioimagenológico y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, fueron invitados a participar.

El grupo con calcificación coronaria estuvo formado por aquellos sujetos que presentaban calcificación en las arterias coronarias y no presentaban calcificación en la aorta y/o válvulas. Además no presentaban lesiones ateroscleróticas no cálcicas o mixtas.

El grupo con calcificación coronaria y aórtica estuvo compuesto por aquellos sujetos que presentaban calcificación simultáneamente en las arterias coronarias y en la aorta, y no presentaban calcificación en las válvulas, o en la aorta o coronarias solamente. Además no tenían lesiones ateroscleróticas no cálcicas o mixtas.

La presencia de calcificación fue evaluada mediante una angiotomografía cardíaca. Para la realización de la angiotomografía cardíaca se utilizó un Tomógrafo Axial Computado Multicorte 64 hileras de detectores (Aquilion 64, Toshiba, Japón). Para la medición de calcio se llevó a cabo una exploración prospectiva. Dos cardiólogos clínicos especialistas en imágenes analizaron cada uno de los casos y además determinaron la presencia o ausencia de calcificación coronaria, aórtica y valvular.

El *score* cálcico, variable cuantitativa, resultante de la suma de las Unidades Hounsfield (UH) de todas las áreas cardíacas evaluadas: coronarias, aórticas y valvulares, se transformó en una variable dicotómica que indicó la presencia de calcificación (*score* cálcico mayor o igual a 1 UH) o ausencia de calcificación (*score* cálcico cero UH) en cada una de las áreas evaluadas mencionadas. Además, se utilizaron dos variables dicotómicas: una que indicaba la presencia o ausencia de calcificación coronaria solamente y otra que indicaba la presencia o ausencia de calcificación coronaria y aórtica simultáneamente.

La depresión fue evaluada por un psicólogo mediante un test psicológico: PHQ-9 (Kroenke & Spitzer, 2002; Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001; Merz, Malcarne, Roesch, Riley & Sadler, 2011). El test PHQ-9 está formado por nueve preguntas y una escala likert con cuatro opciones de respuesta (0=*nunca*, 1=*varios días*, 2=*más de la mitad de los días*, 3=*casi todos los días*). Permite el diagnóstico de depresión y la determinación del grado de severidad sintomática. Un puntaje de 3 puntos o más tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 92% para episodio depresivo mayor. Un puntaje mayor o igual a tres indicó la presencia de depresión. Un puntaje menor a 3 indicó la ausencia de depresión. Por otra parte, puntajes entre 5 y 9 indican la presencia de mínimos síntomas de depresión. Puntuaciones entre 10 y 14 sugieren leves síntomas de depresión. Puntajes entre 15 y 19 indican la presencia de síntomas moderados de depresión. Y puntajes mayores o iguales a 20 indican síntomas severos de depresión (Kroenke et al., 2001; Kroenke & Spitzer, 2002; Merz et al., 2011). Los resultados obtenidos a partir de la administración del test psicológico fueron considerados como una variable cuantitativa.

El test psicológico para evaluar depresión fue administrado luego de la realización de la angiotomografía cardíaca. Durante su aplicación, el psicólogo no conocía los resultados del estudio imagenológico. A su vez, durante la rea-

lización del estudio cardioimagenológico, los cardiólogos no conocíanlos resultados del test psicológico.

Se calcularon estadísticos descriptivos e inferenciales. Para las variables cuantitativas se hallaron media y desvío estándar. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias. Se utilizó *t* de student para estudiar la existencia o ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con calcificación coronaria y el grupo con calcificación coronaria y aórtica para las variables puntaje total de calcio y puntaje obtenido a partir de la administración del test para evaluar depresión. Mediante el cálculo de coeficientes de correlación Pearson se ensayaron correlaciones entre los puntajes de calcio y los puntajes resultantes de la administración del test para evaluar depresión. A través del cálculo del coeficiente biserial puntual se ensayaron correlaciones entre los puntajes obtenidos a partir de la administración del test psicológico y la presencia de calcificación coronaria por un lado, y entre el puntaje resultante de la administración del test para evaluar depresión y la presencia simultánea de calcificación coronaria y aórtica, por otro lado. En todos los casos se consideró indicador de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Participaron 60 adultos, 30 hombres y 30 mujeres, entre 45 y 58 años, edad

media 51 años y desvío estándar 5 años. Todos los sujetos presentaban nivel educativo terciario completo y se encontraban laboralmente activos.

En la muestra estudiada, el *score* cálcico total osciló entre 62 y 870 UH, y, la media y desvío de los resultados obtenidos a partir de la administración del test PHQ-9 fue la siguiente: 13 ± 3 .

En la Tabla 1 se adjuntan las características del grupo con calcificación coronaria solamente y del grupo con calcificación coronaria y aórtica simultáneamente. Se presentan la edad promedio, los factores de riesgo cardiovascular tradicional, los resultados del test administrado (PHQ-9) y los puntajes de calcio total.

Hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con calcificación coronaria solamente y con calcificación coronaria y aórtica simultáneamente, para la variable puntaje de calcio ($t=16.12$, $p=.032$) y para la variable puntaje obtenido a partir de la administración del test para evaluar depresión ($t=14.1$, $p=.034$).

Encontramos una asociación estadística positiva entre la presencia de depresión y el puntaje de calcio total, observándose mayores puntajes de *score* cálcico en personas que obtuvieron mayores puntajes en el test para evaluar depresión ($r=.260$, $p=.040$).

Hallamos correlaciones positivas y significativas entre el puntaje obtenido a partir de la administración del test para evaluar depresión y: a) la presencia

Tabla 1
Estadísticos descriptivos

	Grupo con calcificación coronaria (N=30)		Grupo con calcificación coronaria y aórtica (N=30)	
	Media	DE	Media	DE
edad (años)	54	3.81	56	4.78
PHQ-9	14	0.48	18	0.2
score cálcico (UH)	350	30	880	40

	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
dislipidemia	22	77	24	80
hipertensión arterial	20	67	21	70
antecedentes heredofamiliares	15	50	16	53
obesidad	14	47	15	50
diabetes	4	13	5	17
tabaquismo	10	33	10	33

simultánea de calcificación coronaria y aórtica ($r_{pb}=.271$, $p=.035$), b) la calcificación coronaria solamente ($r_{pb}=.204$, $p=.035$).

Discusión

En la muestra estudiada las personas que presentaron mayores puntajes en el test de depresión, también presentaron mayores puntajes de calcio, y viceversa. Si consideramos el puntaje de calcio como indicador de la severidad de la enfermedad aterosclerótica, entonces, para esta muestra, a mayor puntaje obtenido en los test para evaluar la depresión

mayor severidad de la enfermedad aterosclerótica y viceversa.

El puntaje de calcio total indica la presencia de calcificación en las arterias coronarias y en otros sitios evaluados mediante la angiotomografía cardíaca. En este caso, el puntaje total de calcio indicó la presencia de calcificación localizada en coronarias y aorta. Al ensayar correlaciones entre las variables depresión y calcificación coronaria/coronaria aórtica, encontramos una asociación de mayor valor o fortaleza entre la depresión y la calcificación en dos ubicaciones –calcificación coronaria y aórtica– que la ubicada en un solo sitio– calcificación coronaria–.

La presencia simultánea de lesiones ateroscleróticas en varios sitios vasculares reflejada en un mayor puntaje total de calcio, puede asociarse más a un estado de mayor severidad de enfermedad aterosclerótica que a la presencia de una lesión en un solo sitio vascular. En la muestra estudiada, las personas con calcificación coronaria y aórtica obtuvieron puntajes más altos en el test de depresión que las personas con calcificación coronaria solamente. Puesto que el test PHQ indica grados de severidad de la depresión, podemos agregar que las personas con mayores puntajes totales de calcio y localización de lesiones cálcicas en las coronarias y en la aorta presentaron estados depresivos más severos que aquellos con calcificaciones en las coronarias solamente.

La aterosclerosis involucra entre sus principales mecanismos la disfunción endotelial y la inflamación vascular (Callow, 2002; Davignon & Ganz, 2004; Libby, Ridker & Maseri, 2002; Ross, 1999). La presencia simultánea de lesiones ateroscleróticas en varios sitios vasculares podría asociarse a un estado de inflamación y disfunción endotelial, más severo y más sistémico, que la presencia de una lesión en un solo sitio vascular, en igualdad de las demás condiciones. Este estado inflamatorio, más severo y más sistémico, puede ser favorecido por la depresión e incluso, este estado inflamatorio podría llegar a promover la depresión y su mayor severidad. Recordemos que la depresión y la ateroscle-

rosis presentan sustratos fisiopatológicos comunes, como el predominio de la actividad simpática respecto a la actividad parasimpática, el incremento de los niveles de catecolaminas, y la liberación de citoquinas proinflamatorias (Bonetti et al., 2002; Cooper et al., 2011; Dowlati et al., 2010; Goldston & Baillie, 2008; Joynt et al., 2003; Maes, 2011; Malpas, 2010; Rybakowski et al., 2006).

Además, la depresión, por su parte, asociada a la aterosclerosis, puede favorecer la presencia y extensión de la enfermedad, a través de conductas no saludables (muchas de las cuales se vinculan al desarrollo y mantenimiento de factores de riesgo cardiovasculares) y de una baja adherencia terapéutica, frecuentemente observadas en pacientes deprimidos.

Una posible explicación de los resultados obtenidos se podría basar en estos ambientes fisiopatológicos comunes a la depresión y a las lesiones ateroscleróticas mencionados previamente (Bonetti et al., 2002; Cooper et al., 2011; Dowlati et al., 2010; Goldston & Baillie, 2008; Joynt et al., 2003; Maes, 2011; Malpas, 2010; Rybakowski et al., 2006).

Estos, podrían favorecer sus posibles desarrollos en paralelo e incluso su posible potenciación recíproca. Cabe preguntarse entonces si tratando la depresión se podría modificar el proceso de evolución de las lesiones y viceversa, y si interviniendo terapéuticamente sobre ambas se podría obtener un resultado más significativo que interviniendo solamente sobre una de estas.

Los resultados de este estudio sugieren incorporar la evaluación de la depresión en adultos de ambos géneros con calcificación, ya sea coronaria o coronaria y aórtica, prestando especial atención a aquellas con puntajes elevados de calcio y con calcificación coronaria y aórtica. A su vez, en aquellas personas con sintomatología depresiva severa y factores de riesgo cardiovasculares sería aconsejable la realización de una consulta cardiológica.

Creemos que podría ser interesante profundizar en el estudio de la asociación de la depresión y la aterosclerosis en diferentes ubicaciones como en las válvulas, además de la coronaria y aórtica, diferenciando en el puntaje de calcio total, el número de UH correspondientes a cada una de estas ubicaciones.

Este trabajo presenta limitaciones debidas al tamaño de la muestra y al diseño utilizado. No obstante, los resultados obtenidos sugieren realizar una investigación sobre una muestra más numerosa y con un diseño prospectivo. De este modo podríamos aproximarnos al estudio de la influencia a lo largo del tiempo de la depresión en la aterosclerosis y viceversa.

Referencias

Agatista, P.K., Matthews, K.A., Bromberger, J.T., Edmundowicz, D., Chang, Y.F. & Sutton-Tyrrell, K.S. (2005). Coronary and aortic calcification in women with a

history of major depression. *Arch. Intern. Med.*, 165, 1229-1236.

Azevedo, C.F., Rochitte, C.E. & Lima, J.A. (2012). Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *Arq. Bras. Cardiol.*, 98(6), 559-568.

Barth, J., Schumacher, M. & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 66, 802-813.

Blumenthal, J.A., Lett, H.S., Babyak, M.A., White, W., Smith, P.K., Mark, D.B., et al. (2003). Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*, 362, 604-609.

Bonetti, P.O., Lerman, L.O. & Lerman, A. (2002). Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 1065-1074.

Callow, A.D. (2002). Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.*, 38, 257-258.

Cooper, D.C., Tomfohr, L.M., Milic, M.S., Natarajan, L., Bardwell, W.A., Ziegler, M.G. et al. (2011). Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 73, 360-369.

Davignon, J. & Ganz, P. (2004). Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, 109 (suppl.III), 27-32.

Diez Roux, A.V., Ranjit, N., Powell, L., Jackson, S., Lewis, T.T., Shea, S. et al. (2006). Psychosocial factors and coronary calcium in adults without clinical cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.*, 144, 822-831.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., et al.

- (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*, *67*, 446–457.
- Frasure-Smith, N., Lesperance, F. & Talajic, M. (1995). Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, *91*, 999–1005.
- Goldston, K. & Baillie, A.J. (2008). Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin. Psychol. Rev.*, *28*, 288–306.
- Gottlieb, I., Miller, J.M., Arbab-Zadeh, A., Dewey, M., Clouse, M.E., Sara, L. et al. (2010). The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, *55* (7), 627–634.
- Hamer, M., Kivimaki, M., Lahiri, A., Marmot, M.G. & Steptoe, A. (2010). Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification. *Atherosclerosis*, *210* (1), 209–213.
- Hou, Z.H., Lu, B., Gao, Y., Jiang, S.L., Wang, Y., Li, W., et al. (2012). Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc. Imaging*, *5* (10), 990–999.
- Iribarren, C., Sidney, S., Sternfeld, B. & Browner, W.S. (2000). Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA*, *283*, 2810–2815.
- Janssen, I., Powell, L.H., Matthews, K.A., Cursio, J.F., Hollenberg, S.M., Sutton-Tyrrell, K. et al. (2011). Depressive symptoms are related to progression of coronary calcium in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. *Am. Heart J.*, *161* (6), 1186–1191.
- Joynt, K.E., Whellan, D.J. & O'Connor, C.M. (2003). Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol. Psychiatry*, *54*, 248–261.
- Kroenke, K. & Spitzer, R.L. (2002). The PHQ-9: A new depression and diagnostic severity measure. *Psychiatric Annals*, *32*, 509–521.
- Kroenke, K., Spitzer, R.L. & Williams, J.B. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, *16* (9), 606–613.
- Lesman-Leege, I., Van Veldhuisen, D.J., Hillege, H.L., Moser, D., Sanderman, R. & Jaarsma, T. (2009). Depressive symptoms and outcomes in patients with heart failure: data from the COACH study. *Eur. J. Heart. Fail.*, *11*, 1202–1207.
- Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M. & Bourassa, M.G. (2002). Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, *105*, 1049–1053.
- Libby, P., Ridker, P.M. & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, *105*, 1135–1143.
- Lichtman, J.H., Bigger, J.T., Blumenthal, J.A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P.G., Lesperance, F. et al. (2008). 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 Outco-

- mes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*, 118, 1768-1775.
- Maes, M. (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog.Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35,664–675.
- Malpas, S.C. (2010).Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol. Rev.*, 90, 513–557.
- Merz, E.L., Malcarne, V.L., Roesch, S.C., Riley, N. & Sadler, G.R. (2011). A multi-group confirmatory factor analysis of the Patient Health Questionnaire-9 among English- and Spanish-speaking Latinas. *Cultur.Divers.Ethnic. Minor. Psychol.*, 17 (3), 309-316.
- Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H. (2006). Depression as an etiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart. J.*, 27, 2763-2774.
- Nucifora, G., Bax, J.J., van Werkhoven, J.M., Boogers, M.J. & Schuijf, J.D. (2011).Coronary artery calcium scoring in cardiovascular risk assessment.*Cardiovasc.Ther.*, 29 (6),43-53.
- O'Malley, P.G., Jones, D.L., Feuerstein, I.M. & Taylor, A.J. (2000).Lack of correlation between psychological factors and sub-clinical coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 343, 1298-1304.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis an inflammatory disease.*The New England Journal of Medicine*, 340 (2), 115-123.
- Rugulies, R. (2002).Depression as a predictor for coronary heart disease.A review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.*, 23, 51-61.
- Rybakowski, J., Wykretowicz, A., Heymann-Szlachcinska, A. & Wysocki, H. (2006). Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression.*Biol. Psychiatry*, 60, 889–891.
- Sherwood, A., Blumenthal, J.A., Trivedi, R., Johnson, K.S., O'Connor, C.M., Adams, K.F., et al. (2007).Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure.*Arch. Intern. Med.*, 167, 367-373.
- Stary, H.C., Chandler, A.B., Dinsmore, R.E.,Fuster, V., Glagov, S., Insull, W. et al. (1995).A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis.A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler.Thromb.*, 15, 1512-1531.
- Suárez-Bagnasco, M., Ganum, G., Cerdá, M. & Bonet, J. (2011). Análisis de las relaciones entre factores psicológicos y la presencia o ausencia de placas ateroscleróticas coronarias. *Revista La Prensa Médica Argentina*, 98(9).
- Thombs, B.D., De Jonge, P., Coyne, J.C., Whooley, M.A., Frasure-Smith, N., Mitchell, A.J., et al. (2008). Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*, 300, 2161-2171.
- Van der Kooy, K., Van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C.& Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Int.J. Geriatr. Psychiatry*, 22, 613-626.
- Wulsin, L. R. (2004). Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harv. Rev. Psychiatry*, 12, 79-93.