



SOCIEDAD COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA  
CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Depresión en la mujer



María A. Rueda

*Departamento de Psiquiatría. Miller School of Medicine. Sylvester Comprehensive Cancer Center. Miami, Florida, Estados Unidos.*

Recibido el 31 de octubre de 2017; aceptado el 14 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 10 de enero de 2018

### PALABRAS CLAVE

Mujer;  
Enfermedad  
cardiovascular;  
Depresión;  
Estrés

### KEYWORDS

Women;  
Cardiovascular  
disease;  
Depression;  
Stress

**Resumen** La enfermedad cardiovascular y la depresión son enfermedades comunes que están asociadas con pobre calidad de vida y alta mortalidad. Esa comorbilidad parece ser amplificada en la mujer además de compartir una relación bidireccional entre ellas. Este artículo explora la literatura científica y los posibles mecanismos biológicos y de comportamiento que explican esta relación. Adicionalmente, este presenta los esfuerzos actuales para prevenir, diagnosticar y tratar la depresión. Hay modelos diferentes de tratamiento que incluyen psicoterapia, antidepresivos y cuidado integrado de colaboración.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Depression in women

**Abstract** Cardiovascular disease and depression are common and comorbid conditions that are associated with a poor quality of life and increased mortality. Furthermore, this comorbidity seems to be amplified in women, and there is a bidirectional relationship between these two conditions. This review explores the scientific literature and the possible bio-behavioral mechanisms that explain this relationship. Additionally, this paper discusses current efforts to prevent, diagnose and treat depression. There are different treatment approaches that include psychotherapy, treatment with antidepressants, and collaborative care.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: [mrueda2@med.miami.edu](mailto:mrueda2@med.miami.edu)

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.007>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La depresión mayor y la enfermedad cardiovascular son trastornos comunes, serios y recurrentes que están asociados con disminución de la calidad de vida, comorbilidades médicas y aumento de la mortalidad<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la depresión la cuarta de discapacidad en el mundo y proyecta que para el año 2020, subir al segundo lugar. La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte a nivel global<sup>2</sup> y a pesar de los avances en el área de prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria, esta condición representa la primera causa de mortalidad y discapacidad en la mujer.

El impacto de la depresión y la enfermedad cardiovascular es enorme y en las últimas tres décadas la investigación se ha enfocado en estudiar la comorbilidad, la relación entre ambas y la posibilidad de un origen común.

Los estudios epidemiológicos muestran consistentemente una incidencia más alta de trastornos depresivos en la mujer comparados con los hombres. Ellas tienen dos veces más riesgo de un episodio de depresión mayor comparado con los hombres; estas diferencias de género empiezan a manifestarse durante la adolescencia e incrementan el riesgo de otros episodios subsecuentes<sup>3</sup>. Las posibles causas en las diferencias de género se deben a varios factores que incluyen la parte biológica/hormonal, el estado socioeconómico, el papel de la mujer como cuidadora de otros seres humanos, el riesgo al trauma y la exposición a la violencia de género. La mujer tiene un riesgo elevado de desarrollar episodios depresivos en los periodos de transición hormonal, como la menarca, el embarazo y la perimenopausia<sup>4</sup>. Aunque la depresión y la enfermedad cardiovascular son dos entidades diferentes, es posible que ambas representen la manifestación de una patología común, lo cual sugiere la posibilidad de una relación bidireccional<sup>5</sup>. Las personas que han sufrido depresión tienen un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>, mientras que un 35% de las personas con enfermedad cardiovascular desarrollan síntomas depresivos que les incrementan la morbi-mortalidad por causas cardiovasculares<sup>7</sup>.

Más de 200 estudios de investigación han evaluado la depresión como un factor de riesgo para eventos cardíacos en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. Entre 2004 y 2013, se publicaron cinco metaanálisis<sup>8</sup>. En tres de estos metaanálisis se evaluó la depresión como factor de riesgo y causa de mortalidad después de un infarto agudo de miocardio o un síndrome coronario agudo; dos incluyeron ambas condiciones y estudios de pacientes que fueron sometidos a revascularización o cateterización cardíaca. Todos los metaanálisis encontraron que la depresión fue un factor de riesgo para todo tipo de mortalidad, incluyendo la relacionada con eventos cardíacos.

## Objetivo

Presentar una revisión de la literatura científica que explora la relación entre la depresión y la enfermedad cardiovascular en la mujer, así como la evidencia más reciente de las intervenciones psicosociales y farmacológicas para tratar la depresión en la población femenina.

## Metodología

Se hizo una revisión de la literatura publicada en inglés mediante los buscadores -PUBMED, PsycINFO, Cochrane Library y listas de referencias de artículos claves.

Se utilizaron los términos clave: mujer, enfermedad cardiovascular, depresión, estrés, diferencias de sexo.

## Neurobiología de la depresión y el estrés con relación a la enfermedad cardiovascular

Hay diferentes mecanismos biológicos que tratan de explicar la relación entre la depresión y la enfermedad cardiovascular/coronaria. Estos incluyen alteraciones del sistema nervioso autónomo<sup>9</sup> y disfunción de los receptores de plaquetas<sup>10</sup>, y factores de coagulación como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y del fibrinógeno; además de las citoquinas pro inflamatorias<sup>11</sup>, daño de la función endotelial, alteraciones neurohormonales y factores genéticos relacionados con la disfunción del transporte de la serotonina<sup>12</sup>.

La neurobiología del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (eje HHA) y el sistema de aminas biógenas (norepinefrina), desempeña un papel importante como respuesta al estrés. El eje HHA regula los cambios metabólicos como respuesta al estrés, que son críticos para la supervivencia en condiciones que amenazan la vida. El factor liberador de corticotropina (CRF) una vez liberado del núcleo paraventricular del hipotálamo, estimula en la hipófisis la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Cuando hay un aumento en la circulación de la ACTH, causa producción y liberación del cortisol en la glándula adrenal. La CRF, además de inducir la producción de ACTH, estimula en el cerebro los comportamientos relacionados con el miedo<sup>13</sup> y como respuesta activa el sistema neurotransmisor noradrenérgico a través del *locus coeruleus*<sup>13</sup>. El sistema noradrenérgico actúa como sistema de activación de una alarma que aumenta el miedo y la respuesta del sistema respiratorio y cardiovascular al estrés<sup>14</sup>. El estrés a edad temprana se relaciona con una disfunción del eje HHA en la que se presenta una hiper o hiposecreción de cortisol que afecta la capacidad del individuo para lidiar con el estrés<sup>15</sup>.

La depresión se ha relacionado con el aumento de la función del eje HHA manifestado con la hipercortisolemia<sup>16</sup> y también con la sobreproducción de la hormona liberadora de corticotropina CRH<sup>17</sup>. Además, los pacientes con depresión tienen alterado el sistema de retroalimentación del eje HHA<sup>18</sup>, que trae como consecuencia déficits de la memoria y síntomas depresivos<sup>19</sup>.

El eje HHA participa en la regulación de la función cardiovascular. El hipotálamo es responsable de mantener el funcionamiento del sistema nervioso autónomo<sup>20</sup>, incluyendo la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>21</sup>. El eje HHA también participa en la regulación de la presión arterial y la dilatación de los vasos como respuesta al estrés y la depresión<sup>22</sup>. La enfermedad cardiovascular y la depresión están asociadas con una hiperactividad del HHA<sup>23</sup>. Más específicamente, una respuesta incrementada del cortisol contribuye al desarrollo de placas ateroscleróticas y a la calcificación de las arterias coronarias<sup>24</sup>. Se ha encontrado que las citoquinas pueden modular la relación entre la

hiperactividad del eje HHA y los niveles altos de cortisol. Los receptores de la interleukina 1 (IL-1) están localizados en el hipotálamo y la glándula hipófisis, lo que indica que hay una vía directa por parte de las citoquinas de influencia en la pituitaria<sup>25</sup>. Los receptores de la IL-1 en el hipotálamo estimulan el aumento en la secreción de cortisol<sup>26</sup>.

De otra parte, se han encontrado elevaciones de los niveles de otras citoquinas proinflamatorias como respuesta a la secreción de la hormona del estrés. Entre ellas se encontraron el factor de necrosis  $\alpha$  y la interleukina 6 (IL6)<sup>27</sup>, que pueden causar una sobreactivación del eje HHA. Estudios de investigación han encontrado que esta relación puede ser bidireccional, en la que el eje HHA puede llevar al aumento de producción de citoquinas<sup>28</sup>. Baja variabilidad de la frecuencia cardiaca está correlacionada con la enfermedad cardiovascular, la depresión y la presencia de niveles altos y crónicos del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>29</sup>.

Las personas deprimidas tienen niveles bajos de serotonina (5-HT; 5-hidroxitriptamina) en el hipotálamo y el hipocampo<sup>30</sup>. Cuando se trata la depresión con inhibidores de la recaptación de la serotonina, la depresión mejora al aumentar la serotonina en el espacio sináptico. Estudios en animales han encontrado que las citoquinas pueden disminuir los niveles de serotonina en el sistema nervioso central por medio de dos mecanismos. En el primer mecanismo, las citoquinas activan la enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO)<sup>31</sup> y se metaboliza a triptófano que es un precursor de la serotonina. Al estar presentes las citoquinas, la cantidad disponible de triptófano se reduce y afecta la producción de serotonina<sup>32</sup>. La kynurenine se produce como un producto primario de la indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO). Esta sustancia cruza la barrera encefálica y estimula la formación de microglía que activa el sistema inmune y se producen más citoquinas<sup>33</sup>. El segundo mecanismo por el cual las citoquinas tienen un impacto en la serotonina ocurre al afectar la densidad del receptor de serotonina. El interferón  $\alpha$  disminuye la expresión de los receptores de 5-HT<sub>1A</sub> en humanos y ratas<sup>34</sup>. Estos receptores están localizados en varias áreas del cerebro, como el núcleo del rafe, el hipotálamo y la corteza entorrina que contribuyen a la regulación del ánimo y a la función cardiaca<sup>35</sup>.

## Circulación periférica de la serotonina

La serotonina fuera del sistema nervioso central es almacenada y transportada en las plaquetas. La 5-HT tiene una función inmunológica que facilita la coagulación en el vaso sanguíneo para prevenir la invasión de patógenos infecciosos. Su aumento en el vaso sanguíneo puede estar involucrado en la formación de la placa aterosclerótica por medio de la liberación de moléculas de adhesión<sup>36</sup>. La serotonina periférica también mantiene el tono vascular por sus efectos en la vasoconstricción y vasodilatación<sup>37</sup>. En pacientes con depresión se han observado niveles elevados de activación plaquetaria<sup>38</sup>.

## Citoquinas y angiotensina II

El sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAA) es crucial para el mantenimiento de la función cardiovascular.

La activación crónica de este sistema lleva al desarrollo de hipertensión. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) controla la producción de la angiotensina II (ATII). Los pacientes con falla cardiaca crónica tienen niveles elevados de ATII<sup>39</sup>. La inflamación sistémica es un mecanismo potencial para los niveles elevados de ATII y ECA<sup>40</sup>. IL-1, IL-6 y TNF  $\alpha$  regulan los receptores de angiotensina al alta, aumentando su expresión.

## Modulación de citoquinas pro-inflamatorias en la mujer

Yuan et al.<sup>41</sup> reportaron los efectos de la progesterona y el estradiol en la secreción de citoquinas por medio de las células mononucleares de la sangre. Su trabajo mostró que el estradiol baja la producción de citoquinas comparado con la progesterona que la incrementa.

Este hallazgo sugiere que la mujer tiene periodos en su vida en los que tiene niveles elevados de progesterona o bajos niveles de estradiol como en la fase lútea del ciclo menstrual y el periodo perinatal. Esta condición hormonal aumenta la inflamación sistémica al incrementar el riesgo de depresión y enfermedad cardiovascular<sup>42</sup>. La elevación de la progesterona en el ciclo menstrual está asociada con aumentos de la frecuencia cardiaca en reposo y la variabilidad de la frecuencia cardiaca<sup>43</sup>. Además de los factores biológicos, la depresión se asocia con la poca adherencia a tratamientos médicos recomendados, modificación de factores de riesgo y rehabilitación cardiaca<sup>44</sup>. Muchos estudios han encontrado que la depresión se relaciona con inactividad en pacientes con enfermedad coronaria<sup>45</sup>. Varios estudios determinaron que un comportamiento sedentario en pacientes deprimidos, contribuyó a un riesgo alto de eventos cardiacos<sup>46</sup>. Aunque la obesidad y la diabetes están creciendo como factores de riesgo en los jóvenes<sup>47</sup>, parece que la exposición a factores emocionales (estrés agudo y crónico, factores psicosociales y trastornos mentales), ejerce un rol importante en el riesgo del desarrollo de enfermedad cardiovascular en mujeres jóvenes<sup>48</sup>.

Recientemente, la Asociación Americana de Cardiología resaltó la importancia de este problema<sup>48</sup>. Las mujeres jóvenes con enfermedad coronaria pertenecen a un nivel socioeconómico en desventaja y tienen una carga psicosocial alta que ha estado relacionada con enfermedad cardiovascular como depresión, trauma a edad temprana y síndrome de estrés post-traumático<sup>49</sup>. Aunque la evidencia es limitada, algunos autores proponen que el estrés pone en riesgo a la mujer para enfermedad cardiovascular manifestándose a edad más avanzada. La exposición al estrés en edades tempranas tiene efectos en la función cognitiva y neurobiológica, que a su vez incide en la salud física, incluyendo el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>50</sup>.

## Diagnóstico de la depresión

Los criterios diagnósticos de un episodio de depresión mayor se encuentran definidos en la última edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM 5) (tabla 1).

Puede estar presente la ansiedad y cuando la depresión es severa puede manifestarse con síntomas psicóticos, como

Tabla 1

Criterios para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor. DSM-V.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso) (Nota: en niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días (Nota: en los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a un catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. Nota: Los criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaniaco. Nota: esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaniaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

alucinaciones y paranoia. Muchas mujeres con depresión desarrollan síntomas de somatización en los centros gineco-obstétricos, hecho que contribuye a una tasa alta de diagnósticos erróneos. Solo un 20 a 40% de las mujeres con depresión fueron diagnosticadas por los gineco-obstetras en la práctica clínica en varios estudios<sup>51</sup>. Existe evidencia en la literatura de modelos de colaboración multidisciplinarios en el área de atención primaria para diagnosticar y tratar la depresión que incluyen tamizaje y diferentes intervenciones para tratar la depresión en pacientes con comorbilidades<sup>52</sup>.

## Tratamiento de la depresión

Estudios clínicos aleatorizados han estudiado el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. Estos estudios incluyeron manejo con medicamentos (citalopram, fluoxetina, mirtazapina, y sertralina), terapia

cognitiva (CBT), psicoterapia interpersonal, ejercicio y cuidado escalonado<sup>53</sup>. La mayoría de los estudios mostraron que la intervención fue superior al control. Aunque el tamaño del efecto en los estudios con monoterapia con antidepresivos fue modesto en el tratamiento de la depresión en enfermedad coronaria, fue similar al de los estudios con pacientes psiquiátricos con tratamiento de la depresión ( $d=0,20-0,38$ )<sup>54</sup>. Varios estudios grandes aleatorizados han investigado si el tratamiento de la depresión puede mejorar los resultados clínicos en pacientes con enfermedad coronaria<sup>54</sup>. El estudio más grande fue el ENRICHD y fue diseñado para determinar si tratar la depresión con un apoyo social inadecuado redujo el riesgo de recurrencia del infarto y muerte. El estudio tuvo una muestra de 2.481 pacientes (1.084 mujeres y 1.397 hombres) con depresión mayor y menor y con percepción baja de apoyo social. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento tradicional solo o con adición de CBT al tratamiento tradicional<sup>54</sup>. A los pacientes que

recibieron intervención de grupo o tenían depresión severa o que no respondieron a la terapia cognitiva se les trató con sertralina. La intervención de grupo mostró una mejoría significativa de la depresión después de seis meses en comparación con el cuidado tradicional, pero la diferencia fue pequeña y clínicamente irrelevante.

El estudio COPES incluyó 157 pacientes y fue diseñado para determinar la aceptación y la eficacia de una intervención de cuidado escalonado para tratar la depresión después de un evento coronario agudo. Los investigadores encontraron una diferencia significativa en los resultados entre los pacientes tratados y los de control. Hubo una reducción en la tendencia del riesgo de muerte u hospitalización en los pacientes tratados. Sin embargo, esta tendencia fue revertida a los doce meses de seguimiento sin ninguna diferencia entre los grupos<sup>55</sup>.

### Psicoterapia

Se usa para el tratamiento de la depresión leve o moderada. Hay diferentes tipos de psicoterapia, como la terapia cognitiva que se basa en la evidencia en enseñar al paciente a refutar los pensamientos distorsionados y a modificar comportamientos nocivos. Otro tipo es la terapia interpersonal que se enfoca en el análisis crítico de los factores sociales que influyen en el desarrollo de psicopatologías. Hay otros tipos de psicoterapia que incluyen la terapia de resolución de los problemas, de activación del comportamiento y la psicoterapia dinámica.

### Farmacoterapia

La primera línea de medicamentos incluye los inhibidores de la recaptación de serotonina como sertralina, fluoxetina, paroxetina y citalopram. Se debe tener cautela con el citalopram y el escitalopram porque pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma y llevar a la arritmia de *torsades de pointes*. Las arritmias están directamente relacionadas con la dosis. La dosis máxima recomendada de citalopram es 40 mg y la de escitalopram de 20 mg.

Otros medicamentos incluyen inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, bupropión y mirtazapina. Estos tienen una eficacia similar con una respuesta de un 60 a 70%. Es importante tener en cuenta los efectos secundarios de los medicamentos. Por ejemplo, el bupropión puede empeorar la ansiedad, mientras que la mirtazapina puede causar ganancia de peso. También es preciso tener en cuenta que los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina pueden causar aumento de la presión arterial<sup>56</sup>.

### Discusión

Este artículo resalta la relación bidireccional que coexiste entre la depresión y la enfermedad cardiovascular en las mujeres. En las últimas décadas la literatura científica ha encontrado los posibles mecanismos que explican esta relación. Infortunadamente, pese a los avances en la ciencia, todavía no se aprecia el impacto de las intervenciones y estrategias terapéuticas a diferentes niveles, en la

reducción de la aparición y las consecuencias que estas entidades tienen en la salud femenina. Por ende, se requieren más estudios para evaluar la eficacia de las intervenciones con miras a prevenir y tratar ambas condiciones en la mujer.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

1. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386–92.
2. Murray CJL, Lopez AD, editores. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996. The Global burden of disease. Geneva: World Health Organization; 1996.
3. University of Michigan Depression Center. Facts about depression in children and adolescents. Disponible en: [www.med.umich.edu/depression/caph.htm](http://www.med.umich.edu/depression/caph.htm). [Acceso 3 Jun 2007].
4. Fitelson E, McGibbon C. Evaluation and management of behavioral health disorders in women: an overview of major depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and sleep in the primary care setting. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43:231–46.
5. Nemeroff C, Goldschmidt-Clermont P. Heartache and heartbreak – the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:526–39.
6. Glassman A. Depression and cardiovascular co-morbidity. *Dialogue Clin Neurosci*. 2007;9:9–17.
7. Freedland K, Carney R. Depression as a risk factor for adverse outcomes in coronary heart disease. *BMC Med*. 2013;11:131, 15.
8. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:145–55.
9. De Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease findings from the Heart and Soul study. *Psychosom Med*. 2007;69:735–9.
10. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhujia A, Bhat U. Depression and coronary artery disease: is there a platelet link? *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1366–8.
11. Brouwers C, Mommersteeg PMC, Nyklíček I, Pelle AJ, Westerhuis BL, Szabó BM, et al. Positive affect dimensions and their association with inflammatory biomarkers in patients with chronic heart failure. *Biol Psychol*. 2013;92:220–6.
12. Parissis JT, Fountoulaki K, Filippatos G, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Depression in coronary artery disease: Novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2007;116:153–60.
13. Melia KR, Duman RS. Involvement of corticotropin-releasing factor in chronic stress regulation of the brain noradrenergic system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:8382–6.
14. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*. 1996;23:28–38.
15. Watson S, Mackin P. HPA axis function in mood disorders. *Psychiatry*. 2006;5:166–70.
16. Brown E, Varghese F, McEwen B. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*. 2004;55:1–9.
17. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety – evidence from clinical studies with CRH receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 2008;583:350–7.

18. Anacker C, Zunszain P, Carvalho L, Pariante C. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:415–25.
19. Lupien S, McEwen B, Gunnar M, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:434–45.
20. Ramchandra R, Hood S, Frithiof R, McKinley M, May C. The role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the regulation of cardiac and renal sympathetic nerve activity in conscious normal and heart failure sheep. *J Physiol*. 2013;591:93–107.
21. Mastelari R, De Abreu S, De Aguiar Corrêa F, De Souza H, Martins-Pinge M. Glutamatergic neurotransmission in the hypothalamus PVN on heart rate variability in exercise trained rats. *Autonomic Neurosci*. 2012;170:42–7.
22. Hamer M, Malan L. Psychophysiological risk markers of cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35:76–83.
23. Dekker M, Koper J, Van Aken M, Pols H, Hofman A, De Jong F, et al. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3741–7.
24. Hamer M, Endrighi R, Venuraju S, Lahiri A, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and the progression of coronary artery calcification in healthy men and women. *PLoS One*. 2012;7:e31356.
25. Otte C, Marmar C, Pipkin S, Moos R, Browner W, Whooley M. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry*. 2004;56:241–7.
26. Gadek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Spyrka J, Bugajski J. Effect of prior stress on interleukin-1 beta and HPA axis responses to acute stress. *Pharmacol Rep*. 2011;63:1393–403.
27. Sim Y, Park S, Kang Y, Jung J, Ryu O, Choi M, et al. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) increases pain behavior and the blood glucose level: possible involvement of sympathetic nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;102:170–6.
28. Munk P, Isaksen K, Bronnick K, Kurz M, Butt N, Larsen A. Symptoms of anxiety and depression after percutaneous coronary intervention are associated with decreased heart rate variability, impaired endothelial function and increased inflammation. *Int J Cardiol*. 2012;158:173–6.
29. Weber C, Thayer J, Rudat M, Wirtz P, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, et al. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Applied Physiol*. 2010;109:201–11.
30. Grippo A, Johnson A. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12:1–21.
31. Fallarino F, Grohmann U. Using an ancient tool for igniting and propagating immune tolerance:IDO as an inducer and amplifier of regulatory T cell functions. *Curr Med Chem*. 2011;18:2215–21.
32. Müller N, Myint A, Schwarz M. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotox Res*. 2011;19:308–18.
33. Dantzer R, O'Connor J, Freund G, Johnson R, Kelley K. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–57.
34. Ping F, Shang J, Zhou J, Zhang H, Zhang L. 5-HT1A receptor and apoptosis contribute to interferon- $\alpha$ -induced 'depressive-like' behavior in mice. *Neurosci Lett*. 2012;514:173–8.
35. Cai W, Khaoustov V, Xie Q, Pan T, Le W, Yoffe B. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol*. 2005;42:880–7.
36. Steiner M. Serotonin, depression, and cardiovascular disease: sex-specific issues. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203:253–8.
37. Cote F, Fligny C, Fromes Y, Mallet J, Vodjdani G. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. *Trends Mol Med*. 2004;10:232–8.
38. Neubauer H, Petrak F, Zahn D, Papinghege F, Hägele A, Pirkl P, et al. Newly diagnosed depression is associated with increased betathromboglobulin levels and increased expression of platelet activation markers and platelet derived CD40-CD40L. *J Psychiatr Res*. 2013;47:865–71.
39. Ito T, Schaffer S, Azuma J. The effect of taurine on chronic heart failure: actions of taurine against catecholamine and angiotensin II. *Amino Acids*. 2014;46:111–9.
40. Sriramula S, Cardinale J, Francis J. Inhibition of TNF in the brain reverses alterations in RAS components and attenuates angiotensin II-induced hypertension. *PLoS One*. 2013;8:e63847.
41. Yuan Y, Shimizu I, Shen M, Aoyagi E, Takenaka H, Itagaki T, et al. Effects of estradiol and progesterone on the pro-inflammatory cytokine production by mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2200–7.
42. O'Brien S, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott L, Dinan T. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14:84–90.
43. Bai X, Li J, Zhou L, Li X. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *Am J Physiol*. 2009;297:H765–74.
44. Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, Burg MM, Chaplin WF, Kong G, et al. Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2218–22.
45. Boschloo L, Reeuwijk KG, Schoevers RA, Penninx BW. The impact of lifestyle factors on the 2-year course of depressive and/or anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2014;159:73–9.
46. Whooley M.A. 1, De Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008;300:2379–88.
47. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, Albright AL, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20-79 years. United States, 1980-2012. *JAMA*. 2014;312:1218–26.
48. Goldstein BI, Schaffer A, Wang S, Blanco C. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:163–9.
49. Smolderen KG, Strait KM, Dreyer RP, D'Onofrio G, Zhou S, Lichtman JH, et al. Depressive symptoms in younger women and men with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001424.
50. Vaccarino V, Bremner JD. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editores. *Braunwald's Heart Disease—A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10<sup>th</sup>. ed Philadelphia: PA: Elsevier-Saunders; 2015.
51. Cerimele JM. Presenting symptoms of women with depression in an obstetrics and gynecology setting. *Obstet Gynecol*. 2013;122:313–8.
52. Hsiang H, Karen MT, Joseph MC, Nahida A, Amritha B, Rachel K. collaborative care for women with depression a systematic review. *Psychosomatics*. 2017;58:11–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2016.09.002>.
53. Berkman L.F. 1, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, CateLLier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart

- Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA*. 2003;289:3106–16.
54. Thombs B.D. 1, De Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care. *JAMA*. 2008;300:2161–71.
55. Ye S, Shaffer JA, Rieckmann N, Schwartz JE, Kronish IM, Ladapo JA, et al. Long-term outcomes of enhanced depression treatment in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2014;127:1012–6.
56. Thronson LR. *Psychopharmacology*. *Med Clin North Am*. 2014;98:927–58.