

Angustia psicológica, trastorno depresivo mayor y riesgo de accidente cerebrovascular

P. G. Surtees¹, PhD; N. W. J. Wainwright¹, PhD; R. N. Luben¹, BSc; N. J. Wareham², MBBS, PhD; S. A. Bingham³, PhD, y K.-T. Khaw⁴, MBBChir

¹Strangeways Research Laboratory and University of Cambridge Department of Public Health and Primary Care, Worts Causeway; ²MRC Epidemiology Unit, Erisle Widowson Laboratories; ³Medical Research Council Dunn Nutrition Unit; Medical Research Council Centre for Nutritional Epidemiology in Cancer Prevention and Survival, Department of Public Health and Primary Care, y ⁴Clinical Gerontology Unit, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido

Antecedentes: Diversos estudios han sugerido que los trastornos del estado de ánimo se asocian a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), pero la mayoría de ellos se han basado en medidas de depresión definidas exclusivamente por los síntomas, más que en criterios diagnósticos representativos de angustia psicológica (*distress*) y deterioro clínicamente importantes. Investigamos esta asociación en un extenso estudio poblacional de cohorte prospectivo.

Métodos: En el contexto del estudio United Kingdom European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk, 20.627 participantes de 41-80 años sin ACV se sometieron a una valoración basal de trastorno depresivo mayor (TDM) y de bienestar de salud mental (definido por el Mental Health Inventory [MHI-5]).

Resultados: Durante los 8,5 años de seguimiento, se registraron 595 episodios de ACV incidente (mortal y no mortal). Ni el TDM durante el último año ni el TDM a lo largo de la vida se asociaron a ACV. Un descenso de una desviación estándar (DE) en la puntuación del MHI-5 (que representa mayor angustia emocional) se asoció a un incremento del 11 % en el riesgo de ACV después del ajuste por edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol, obesidad, infarto de miocardio preexistente, diabetes, clase social, nivel educativo, tratamiento antihipertensivo, historia familiar de ACV y uso de medicación antidepresiva (*hazard ratio* [HR]: 1,11; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,00-1,22). Esta asociación, que se mantenía constante para los varones y mujeres y para el ACV mortal y no mortal, se ajustaba a una relación de tipo dosis-respuesta.

Conclusiones: Los hallazgos de este gran estudio de cohorte prospectivo sugieren que una mayor angustia psicológica se asocia a un riesgo elevado de ACV. El TDM episódico no se asoció a ACV incidente en este estudio.

Durante la última década, la investigación se ha orientado a comprender mejor la asociación bidireccional entre depresión y accidente cerebrovascular (ACV). Los resultados de supervivientes de ACV^{1,2}, registros³ y estudios poblacionales⁴ han sugerido que la depresión es un trastorno común tras un ACV; que acarrea una mayor necesidad de asistencia sanitaria postictus; que se asocia a un mayor riesgo de suicidio, sobre todo entre las mujeres y grupos más jóvenes, y que, después de un control para factores de riesgo vascular y otros, se asocia a una mayor incidencia de ACV.

Sin embargo, la evidencia de que la depresión puede conferir un mayor riesgo de ACV incidente es controvertida^{5,6}. Esto se debe a las limitaciones de los estudios impuestas por el tamaño de las cohortes y la naturaleza excepcional del criterio de valoración^{7,8}; por la restricción a grupos de estudio especiales⁹; por la capacidad limitada para ajustar los factores de riesgo de ACV^{7,10}, y, en particular, por la confianza casi universal en medidas generales del estado de salud mental definidas por el recuento de síntomas exclusivamente, más que en criterios diagnósticos de trastorno depresivo que exijan reconocer (por ejemplo) evidencia de un período sostenido de angustia psicológica (*distress*) y deterioro clínicamente importantes^{4,9,11,12}.

Para avanzar en la comprensión del origen de la asociación sugerida entre depresión y ACV, y para considerar las implicaciones clínicas de tal asociación, se requiere evidencia derivada de grandes estudios de cohorte prospectivos en individuos sanos (sin ACV) de la población general, estudios que incluyan la valoración del trastorno depresivo definido por criterios diagnósticos. A partir de los datos recopilados en el estudio de cohorte prospectivo United Kingdom European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk¹³, evaluamos la asociación entre medidas de bienestar general de salud mental y de trastorno depresivo, por una parte, y ACV incidente mortal y no mortal (con independencia de los factores de riesgo cerebrovascular) en varones y mujeres, por otra.

Métodos

PARTICIPANTES Y MEDIDAS

Durante el período 1993-1997 se reclutó a residentes en Norfolk (Reino Unido) para que participaran en el estudio United Kingdom European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk; a tal efecto, se utilizaron registros de la práctica general estratificados por edad y sexo¹³. La valoración basal incluyó detalles sobre diagnósticos médicos previos de diabetes, infarto agudo de miocardio (IAM) y ACV; hábitos de tabaquismo; tratamiento de la hipertensión; antecedentes familiares de ACV; nivel educativo, y clase social. La clase social se juzgó de acuerdo con el esquema de clasificación social basado en la ocupación del Registrar General; a saber, clase social I (profesionales), clase social II (incluye ocupaciones administrativas y técnicas), clase social III (subdividida en trabajadores cualificados manuales y no manuales), clase social IV (trabajadores parcialmente cualificados) y clase social V (trabajadores no cualificados). En una visita de chequeo posterior se determinaron la presión arterial sistólica (PAS, en mmHg) –considerada como la media de dos lecturas realizadas por enfermeras expertas (después de que cada participante hubiera permanecido sentado durante cinco minutos)– y el índice de masa corporal (IMC), calculado mediante el índice de Quetelet (peso, en kilogramos, dividido por altura, en metros al cuadrado). Las muestras sanguíneas tomadas por punción venosa sin ayuno permitieron estimar el colesterol sérico total utilizando un analizador RA 1000 Technicon (Bayer Diagnostics, Basingstoke, Reino Unido). El estudio fue aprobado por el Norwich District Health Authority Ethics Committee, y todos los participantes firmaron el impreso de consentimiento informado. En la bibliografía^{13,14} se ofrecen más detalles sobre el diseño del estudio y la valoración de los participantes.

Durante 1996-2000, un total de 20.921 participantes (de 28.582 elegibles en el EPIC-Norfolk), de 41-80 años, completaron el Health and Life Experiences Questionnaire (HLEQ), una valoración de circunstancias psicosociales que incluía una representación de los criterios de trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno de ansiedad generalizada (TAG) del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV)¹⁵. La valoración estaba diseñada para identificar a los participantes que se creía probable que hubieran cumplido un presunto diagnóstico de TDM en algún momento de su vida. Cuando se notificaba cualquier episodio, también se solicitaba a los participantes que estimaran el momento de su inicio y (si era apropiado) remisión. El TDM en 12 meses y el TAG en 12 meses se definieron como cualquier episodio que fuera actual en el momento de la compleción del HLEQ o hubiera finalizado durante el año precedente^{16,17}. El HLEQ también incluía una versión de cinco ítems del Mental Health Inventory (MHI-5), con uno o más ítems representativos de ansiedad, depresión, pérdida del control conductual/emocional y bienestar psicológico durante las últimas cuatro semanas, como parte de una medida genérica validada del estado subjetivo de salud, la versión «a la inglesa» del Short Form 36 (SF-36)¹⁸. Se ha comprobado que el MHI-5, desarrollado originalmente como medida de bienestar y angustia psicológica¹⁹, es una medida efectiva de intensidad de la depresión²⁰⁻²² y también es una medida válida de TDM (en ancianos de la comunidad con deterioro funcional)²³. El uso reciente de medicación antidepressiva se valoró mediante un cuestionario completado unos seis meses antes del HLEQ.

Se excluyó a los participantes con antecedentes de ACV en el momento basal del EPIC y a los que fueron hospitalizados por ACV entre el momento basal del EPIC y la compleción del HLEQ. Esto dejó una muestra de 20.627 (de 20.921) participantes para el análisis. La morbilidad y la mortalidad por ACV entre los participantes en el EPIC-Norfolk hasta el 31 de julio de 2006 se clasificaron de acuerdo con la Clasificación Inter-

nacional de las Enfermedades, novena revisión (CIE-9), códigos 430-438, o la Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima revisión (CIE-10), códigos I60-I69. Los médicos al cargo asignaron los códigos diagnósticos a los episodios de ACV que condujeron a ingreso hospitalario. El ACV no mortal se definió como una hospitalización por ACV que no produjo la muerte del paciente (por ACV durante el mismo mes), mientras que se consideró ACV cualquier hospitalización o muerte por ACV, lo primero que sucediera.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se ejecutaron con Stata versión 8.2²⁴. Las asociaciones entre TDM en 12 meses, MHI-5 y cualquier ACV, ACV mortal y ACV no mortal se investigaron utilizando regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox. Los resultados se presentan por sexos y por varones y mujeres combinados, como *hazard ratios* (HR) para TDM en 12 meses y como HR para un descenso de 1 desviación estándar (DE) en la puntuación del MHI-5 (que representa mayor angustia psicológica), con ajustes por edad (en bandas de cinco años) y sexo, y, posteriormente, por historia de tabaquismo (fumador actual, ex fumador, no haber fumado nunca), PAS (incluida como variable continua), colesterol total, obesidad (IMC \geq 30), IAM preexistente, diabetes, clase social (I, II, III no manual, III manual, IV, V), nivel educativo (sin cualificación, hasta los 16 años, hasta los 18 años, algún grado superior), tratamiento antihipertensivo (sí, no), historia familiar de ACV (sí, no) y uso reciente de medicación antidepressiva (sí, no). Las diferencias entre sexos se evaluaron mediante la inclusión de términos de interacción. Además, la presencia de una relación dosis-respuesta entre puntuación en el MHI-5 y ACV se investigó mediante la inclusión de MHI-5 como variable categórica recodificada en quintiles (rangos de puntuaciones: 0-63, 64-75, 76-83, 84-91 y 92-100).

Resultados

De los 20.627 individuos de 41-80 años que participaron en el estudio, 8.939 eran varones y 11.688 eran mujeres. Entre ellos, 1.083 (5,3 %) notificaron episodios de TDM durante los 12 meses previos a la valoración con el HLEQ (336 [3,8 %] varones y 747 [6,4 %] mujeres; $p < 0,001$ en la prueba de diferencias por sexos), y 3.184 comunicaron episodios de TDM en algún momento de su vida (1.012 [11,3 %] varones y 2.172 [18,6 %] mujeres; $p < 0,001$). La puntuación media en el MHI-5 fue de 76,9 (DE = 16,4): 78,9 (15,8) para los varones y 75,4 (16,6) para las mujeres ($p < 0,001$ en la prueba de diferencias por sexos). Dicha puntuación fue de 55,2 (20,3) para los participantes que indicaron un episodio de TDM en los 12 meses precedentes, 76,5 (14,4) para los que habían tenido algún episodio de TDM a lo largo de su vida (excluidos los 12 meses anteriores) y 78,5 (15,2) para los participantes que no habían experimentado episodios de TDM en su vida. Durante un total de 170.593 personas-años de seguimiento (mediana: 8,5 años), se registraron 595 episodios de ACV incidente (277 en varones y 318 en mujeres). De ellos, 167 fueron mortales y 491 exigieron ingreso hospitalario (con 63 participantes hospitalizados que fallecieron

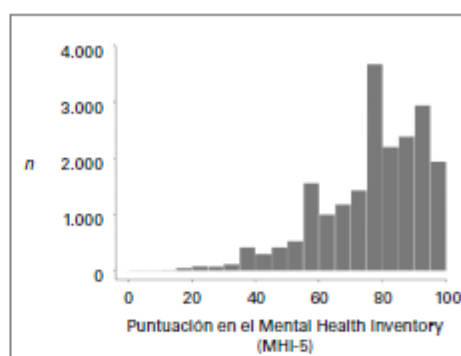


FIGURA 1. Puntuaciones en el Mental Health Inventory (MHI-5).

posteriormente por ACV). La figura 1 muestra la distribución de las puntuaciones en el MHI-5, mientras que la tabla 1 presenta el número y porcentaje de participantes que notificaron TDM en 12 meses según los distintos criterios de ACV.

La tabla 2 ofrece las tasas de prevalencia de TDM en 12 meses y las puntuaciones medias en el MHI-5 según los factores de riesgo cerebrovascular y el uso de medicación antidepresiva. Las tasas de prevalencia de TDM en 12 meses eran más altas –y las puntuaciones en el MHI-5 eran más bajas (lo que representa mayor angustia psicológi-

TABLA 1. Número (%) de participantes con trastorno depresivo mayor en 12 meses, según los episodios de accidente cerebrovascular (ACV; cualquiera, mortal y no mortal; algunos participantes tuvieron un episodio no mortal y un episodio mortal posterior)

	Varones	Mujeres	Todos
Cualquier ACV (mortal y no mortal)			
No	326 (3,9)	729 (6,7)	1.055 (5,4)
Sí	10 (3,8)	18 (6,0)	28 (5,0)
ACV mortal			
No	334 (3,9)	745 (6,7)	1.079 (5,5)
Sí	2 (3,1)	2 (2,1)	4 (2,5)
ACV no mortal			
No	327 (3,9)	731 (6,7)	1.058 (5,4)
Sí	9 (4,0)	16 (6,7)	25 (5,4)

TABLA 2. Porcentaje de participantes con trastorno depresivo mayor (TDM) en 12 meses y puntuación media en el Mental Health Inventory (MHI-5) (donde una puntuación más baja representa mayor angustia psicológica), según los factores de riesgo cerebrovascular y el uso de medicación antidepressiva

	TDM en 12 meses			MHI-5		
	% ^a	% ^b	<i>p</i>	Media ^a	Media ^b	<i>p</i>
Edad, años						
41-49 (<i>n</i> = 2.557)	8,6			73,3		
50-59 (<i>n</i> = 6.893)	7,1			75,4		
60-69 (<i>n</i> = 6.579)	3,9			78,7		
70-80 (<i>n</i> = 4.597)	3,4			78,8		
Tabaquismo			< 0,0001			< 0,0001
Actual (<i>n</i> = 2.222)	9,8	8,5		72,8	73,1	
Exfumador (<i>n</i> = 8.467)	4,9	5,0		77,6	76,8	
Nunca (<i>n</i> = 9.771)	4,9	4,1		77,3	77,9	
Presión arterial sistólica (mmHg)			0,34			0,13
< 140 (<i>n</i> = 11.425)	6,0	5,0		76,5	77,1	
≥ 140 (<i>n</i> = 6.540)	4,3	4,7		78,4	77,5	
Colesterol total (mmol/l)			0,75			0,02
< 6 (<i>n</i> = 7.605)	5,6	4,7		77,3	77,7	
≥ 6 (<i>n</i> = 9.217)	5,0	4,8		77,3	77,0	
Obesidad (kg/m ²)			0,001			< 0,0001
No (IMC < 30) (<i>n</i> = 15.351)	5,2	4,7		77,4	77,4	
Sí (IMC ≥ 30) (<i>n</i> = 2.617)	6,7	6,2		76,0	76,0	
Infarto de miocardio preexistente			0,04			< 0,0001
No (<i>n</i> = 20.030)	5,4	4,9		77,0	77,0	
Sí (<i>n</i> = 587)	5,1	7,1		76,3	73,9	
Diabetes preexistente			0,85			0,003
No (<i>n</i> = 20.176)	5,5	4,9		77,0	77,0	
Sí (<i>n</i> = 441)	3,8	4,7		76,3	74,7	
Clase social			0,02			< 0,0001
I (<i>n</i> = 1.433)	4,5	4,0		78,3	78,3	
II (<i>n</i> = 7.373)	5,2	4,6		77,9	78,0	
IIIa (<i>n</i> = 3.437)	6,0	5,5		76,8	76,8	
IIIb (<i>n</i> = 4.531)	4,9	4,5		76,6	76,6	
IV (<i>n</i> = 2.679)	6,3	5,8		75,3	75,3	
V (<i>n</i> = 732)	6,0	5,5		73,3	73,3	
Nivel educativo			0,56			< 0,0001
Sin cualificación (<i>n</i> = 8.191)	5,3	5,1		76,1	75,9	
Hasta 16 años (<i>n</i> = 2.666)	6,9	5,3		76,4	77,5	
Hasta 18 años (<i>n</i> = 7.076)	5,1	4,8		77,7	77,4	
Alguna graduación (<i>n</i> = 2.685)	5,4	4,6		78,0	78,4	
Tratamiento antihipertensivo			< 0,0001			< 0,0001
No (<i>n</i> = 14.943)	5,3	4,6		77,3	77,6	
Sí (<i>n</i> = 3.216)	5,6	6,2		76,5	75,4	

(continúa)

TABLA 2. Porcentaje de participantes con trastorno depresivo mayor (TDM) en 12 meses y puntuación media en el Mental Health Inventory (MHI-5) (donde una puntuación más baja representa mayor angustia psicológica), según los factores de riesgo cerebrovascular y el uso de medicación antidepresiva (continuación)

	TDM en 12 meses			MHI-5		
	% ^a	% ^b	<i>p</i>	Media ^a	Media ^b	<i>p</i>
Historia familiar de ACV			0,74			0,34
No (<i>n</i> = 15.580)	5,5	5,0		76,9	77,0	
Sí (<i>n</i> = 5.036)	5,1	4,8		77,0	76,8	
Medicación antidepresiva			< 0,0001			< 0,0001
No (<i>n</i> = 19.759)	4,6	4,2		77,6	77,6	
Sí (<i>n</i> = 868)	24,8	22,5		62,7	63,2	

^a No ajustado.

^b Ajustado por la edad y sexo (y evaluado a valores medios).

ca)– en los pacientes más jóvenes que en los de edad más avanzada ($p < 0,0001$ en ambos casos). Después del ajuste por la edad y el sexo, las tasas de TDM en 12 meses eran más altas –y las

puntuaciones en el MHI-5 eran más bajas (lo que representa mayor angustia psicológica)– en los participantes que seguían fumando, eran obesos, habían sufrido un IAM previo, eran de clase so-

TABLA 3. Asociaciones entre trastorno depresivo mayor en 12 meses (HR [IC del 95 %]) y accidente cerebrovascular (ACV) incidente (mortal y no mortal)

	Varones (<i>n</i> = 8.939)		Mujeres (<i>n</i> = 11.688)		Todos (<i>n</i> = 20.627)	
	Episodios	HR (IC del 95 %)	Episodios	HR (IC del 95 %)	Episodios	HR (IC del 95 %)
Cualquier ACV (mortal y no mortal)	277		318		595	
A		1,53 (0,81-2,89)		1,31 (0,81-2,11)		1,38 (0,94-2,02)
B		1,12 (0,52-2,42)		1,03 (0,55-1,93)		1,08 (0,67-1,75)
ACV mortal	68		99		167	
A		1,36 (0,33-5,57)		0,46 (0,11-1,87)		0,69 (0,25-1,85)
B		–		0,51 (0,12-2,15)		0,45 (0,11-1,84)
ACV no mortal	235		256		491	
A		1,63 (0,83-3,17)		1,45 (0,87-2,41)		1,51 (1,00-2,26)
B		1,32 (0,61-2,88)		1,06 (0,53-2,12)		1,18 (0,70-1,97)

A = ajustado por edad y sexo; B = ajustado por edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total, obesidad, infarto de miocardio preexistente, diabetes, clase social, nivel educativo, tratamiento antihipertensivo, historia familiar de ACV y uso de medicación antidepresiva.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

TABLA 4. Asociaciones entre la puntuación en el Mental Health Inventory (HR [IC del 95 %]), por descenso de desviación estándar en la puntuación (que representa mayor angustia psicológica), y accidente cerebrovascular (ACV) incidente (mortal y no mortal)

	Varones (n = 8.939)		Mujeres (n = 11.688)		Todos (n = 20.627)	
	Episodios	HR (IC del 95 %)	Episodios	HR (IC del 95 %)	Episodios	HR (IC del 95 %)
Cualquier ACV (mortal y no mortal)	277		318		595	
A		1,18 (1,05-1,33)		1,13 (1,02-1,26)		1,16 (1,07-1,26)
B		1,15 (1,00-1,32)		1,08 (0,94-1,23)		1,11 (1,00-1,22)
ACV mortal	68		99		167	
A		1,37 (1,09-1,72)		1,13 (0,94-1,36)		1,22 (1,06-1,41)
B		1,42 (1,08-1,87)		1,12 (0,88-1,41)		1,22 (1,02-1,46)
ACV no mortal	235		256		491	
A		1,17 (1,02-1,33)		1,14 (1,01-1,28)		1,15 (1,06-1,26)
B		1,14 (0,98-1,33)		1,07 (0,92-1,25)		1,10 (0,99-1,22)

A = ajustado por edad y sexo; B = ajustado por edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total, obesidad, infarto de miocardio preexistente, diabetes, clase social, nivel educativo, tratamiento antihipertensivo, historia familiar de ACV y uso de medicación antidepressiva.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

cial más baja, recibían tratamiento antihipertensivo y habían tomado recientemente medicación antidepressiva. Así mismo, los participantes comunicaban mayor angustia psicológica (puntuaciones más bajas en el MHI-5) si habían sido diagnosticados anteriormente de diabetes, tenían una concentración más elevada de colesterol sérico total o habían alcanzado un menor nivel educativo formal.

La tabla 3 muestra que no había ninguna asociación entre TDM en 12 meses y ACV incidente (mortal y no mortal; HR: 1,08, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,67-1,75) tras ajustes por la edad, sexo, tabaquismo, PAS, colesterol total, obesidad [IMC \geq 30], IAM preexistente, diabetes, clase social, nivel educativo, tratamiento antihipertensivo, historia familiar de ACV y uso de medicación antidepressiva). Tampoco se observó asociación entre TDM durante la vida y ACV (mortal o no mortal; (HR: 1,13, IC del 95 %: 0,85-1,50)), ni entre TAG en 12 meses (HR: 0,81, IC del 95 %: 0,33-1,98) o durante la vida (HR:

0,58, IC del 95 %: 0,27-1,24) y ACV (mortal o no mortal), después de introducir todos los ajustes anteriores.

La tabla 4 pone de manifiesto que un descenso de 1 DE en la puntuación del MHI-5 (que representa mayor angustia psicológica) se asoció a un incremento del 11 % en el riesgo de ACV incidente después del ajuste por todos los factores de riesgo (véase anteriormente). Esta asociación se mantenía constante para varones y mujeres ($p = 0,46$ para la interacción entre sexos) y era más pronunciada para ACV mortal que no mortal. La figura 2 muestra que esta asociación se ajustaba a una relación de tipo dosis-respuesta, de modo que el riesgo de ACV aumentaba progresivamente entre los participantes que indicaban niveles crecientes de angustia psicológica. En la tabla 5 se aprecia que, aunque la asociación entre MHI-5 y ACV era más fuerte en los dos primeros años de seguimiento, persistía aun después de excluir los primeros seis años, y no había evidencia de riesgos instantáneos no proporcionales ($p = 0,39$).

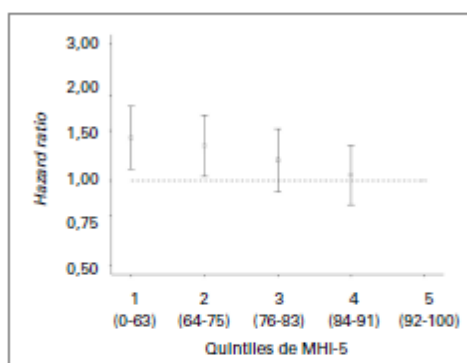


FIGURA 2. Hazard ratios (intervalos de confianza [IC] del 95 %) para accidente cerebrovascular incidente (mortal y no mortal), por quintiles de puntuación en el Mental Health Inventory (MHI-5) (donde una puntuación más baja representa mayor angustia psicológica) y ajustadas por la edad y el sexo.

Discusión

Al analizar nuestros datos sobre 20.627 participantes en el estudio EPIC-Norfolk sin ACV en el momento basal, no encontramos evidencia de que el estado de ánimo episódico, definido por criterios diagnósticos, se asociara a ACV incidente. En cambio, comprobamos que una medida más gene-

ral del bienestar actual de salud mental se asociaba a un mayor riesgo de ACV incidente tanto en los varones como en las mujeres, y esta asociación era independiente de los factores conocidos de riesgo cerebrovascular. La asociación se ajustaba a una relación de tipo dosis-respuesta y no se atenúa al aumentar la duración del seguimiento.

Entre los numerosos puntos fuertes de este gran estudio poblacional destacan la determinación prospectiva de los criterios de valoración gracias a los certificados de defunción y los registros hospitalarios conectados para todos los participantes en el estudio (con 167 ACV mortales y 491 no mortales en 170.000 personas-años de seguimiento); la disponibilidad de datos tanto en varones como en mujeres; una medida de TDM definida de acuerdo con los criterios diagnósticos básicos del DSM-IV, y una medida más general de bienestar de salud mental, junto con valoraciones basales que permitieron introducir ajustes para una amplia gama de factores de riesgo cerebrovascular.

Sin embargo, el estudio también adolece de algunas limitaciones importantes. En primer lugar, el rango de edad restringido y las características de la cohorte pueden reducir la extrapolabilidad de los hallazgos. La participación en el estudio implicaba el compromiso de recopilar en el futuro datos biológicos y dietéticos detallados. Aunque esto dio lugar a una cohorte con menos fumadores actuales que la población general residente en Inglaterra, la muestra era representativa por lo que respecta a variables antropométricas, presión arterial, lípidos séricos¹³

TABLA 5. Asociación entre la puntuación en el Mental Health Inventory (HR [IC del 95 %]), por descenso de desviación estándar en la puntuación (que representa mayor angustia psicológica), y accidente cerebrovascular (ACV) incidente (mortal y no mortal), para los varones y mujeres combinados, según la duración del seguimiento (ajustado por edad y sexo)

Duración del seguimiento	Nº de episodios	HR (IC del 95 %)
0-23 meses	69	1,30 (1,05-1,61)
24-47 meses	98	1,17 (0,96-1,42)
48-71 meses	149	1,09 (0,92-1,28)
≥ 72 meses	279	1,16 (1,04-1,31)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

y salud física y mental funcional²⁵. En segundo lugar, dado que los sistemas de asistencia sanitaria varían en cuanto al uso de servicios hospitalarios para valorar y tratar a los pacientes con ACV, y debido quizá a que estas variaciones pueden ser más acusadas en los pacientes con ACV menos grave²⁶, es posible que los episodios de ACV menos grave se hayan subestimado al utilizar tan solo los datos de certificados de defunción e ingresos hospitalarios.

Las limitaciones de medición y potencia de nuestros datos también deberían tenerse en cuenta al interpretar el hallazgo de ausencia de asociación entre estado de ánimo episódico y ACV incidente. La autoevaluación estructurada del TDM mediante HLEQ representa una solución pragmática para permitir que estas medidas se incluyan en un contexto de epidemiología de enfermedades crónicas a gran escala. Trabajos previos (basados en una submuestra de estos datos) han demostrado que las estimaciones de prevalencia de TDM según DSM-IV y los perfiles demográficos de riesgo asociados son comparables a grandes rasgos con los derivados de estudios enfocados exclusivamente a la investigación epidemiológica psiquiátrica a gran escala¹⁶. Este estudio tenía una potencia del 80 % (a un nivel de significación del 5 %) para detectar un riesgo relativo de magnitud 1,33 para TDM durante la vida y de 1,53 para TDM en los 12 meses precedentes. Aunque la muestra era grande, con casi 600 episodios de ACV observados durante más de ocho años de seguimiento (mediana), la prevalencia relativamente baja de las variables de exposición limita la capacidad del estudio actual para detectar asociaciones de magnitud más discreta. Así mismo, la posibilidad de un sesgo de recuerdo diferencial—a causa del requisito de un período de recuerdo retrospectivo de cuatro semanas para el MHI-5 frente a períodos de recuerdo de un año y de por vida para los módulos diagnósticos de TDM y TAG— puede ofrecer una explicación alternativa a los hallazgos negativos observados aquí en relación con estas medidas.

Este estudio de una cohorte comunitaria ha sido capaz de detectar asociaciones entre ACV incidente (mortal y no mortal) y medidas del estado de salud mental, de finido por una medida de angustia

psicológica (que se había identificado anteriormente como un instrumento eficaz de cribado para trastornos del estado de ánimo²¹) y por criterios diagnósticos. Nuestros resultados son compatibles con evidencia previa —basada en una serie de escalas autoadministradas de síntomas depresivos— de que una mayor angustia emocional sintomática se asocia a un mayor riesgo de ACV^{4,8,9,11,12}. Una tentativa anterior de evaluar la asociación entre ACV e historia de trastorno depresivo a lo largo de la vida, definido por criterios diagnósticos restringidos (que supuso el seguimiento durante 13 años de 1.703 participantes), aportó evidencia de un incremento de dos a tres veces en el riesgo de ACV, pero el estudio estaba limitado por la escasez de episodios (66 ACV comunicados por el propio paciente y 29 muertes relacionadas con ACV durante el seguimiento) y por el ajuste incompleto en función de los factores de riesgo cerebrovascular⁷. Otro estudio de registros también comunicó evidencia de una asociación entre pacientes hospitalizados por depresión y ACV subsiguiente, pero no fue capaz de introducir ajustes por factores de riesgo relevantes¹⁰. Aunque la evidencia existente ha demostrado que la ansiedad, incluido el TAG, es común en los pacientes durante un período de hasta tres años después de sufrir un ACV^{27,28}, no conocemos ningún trabajo anterior que haya examinado la asociación entre TAG e incidencia de ACV. Dado que la depresión es a menudo un proceso comórbido con ansiedad²⁹, y puesto que el MHI-5 incluye un ítem relativo a ansiedad actual, nuestros resultados sugestivos de que no existe asociación entre TAG y ACV incidente —aunque limitados por consideraciones de potencia— son interesantes al contribuir a la interpretación colectiva de estos hallazgos.

El ACV es una de las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo en todo el mundo³⁰. Aunque la evidencia derivada de las cohortes original y de la descendencia del Framingham Study ha revelado un descenso en la incidencia de ACV e infarto cerebral aterotrombótico durante los últimos 50 años —logrado en parte gracias al mejor control de los factores de riesgo—, se requieren esfuerzos continuados para identificar nuevos factores de riesgo

que puedan contribuir a la prevención primaria y reducir la mortalidad y discapacidad postictus³¹. Nuestros resultados responden a la exigencia de avanzar en la comprensión del origen de la relación entre estado de ánimo y riesgo de ACV⁶. Centran la atención en la naturaleza conceptualmente más general de la angustia y el bienestar psicológicos, representados por el MHI-5, en vez de hacer hincapié en especificidades del TDM y el TAG. Sin embargo, las limitaciones de potencia estadística en relación con las medidas del estado diagnóstico de TDM y TAG justifican la precaución antes de descartar sus asociaciones respectivas con ACV incidente. Además, la dificultad para demostrar discontinuidades

o puntos de excepcionalidad entre síndromes psiquiátricos relacionados³² ha seguido constituyendo un reto para la especificación de criterios diagnósticos^{33,34}. Es posible que la angustia psicológica, dentro de un espectro más amplio de variaciones de salud mental, forme parte de un pródrómo prolongado de ACV, o que la asociación sea debida a factores residuales de confusión. Se necesitan nuevas investigaciones para reproducir estos hallazgos, para considerar eventuales asociaciones de salud emocional con los diferentes subtipos de ACV y para evaluar mecanismos potenciales, como, por ejemplo, la discutida asociación entre concentración de homocisteína y depresión y ACV³⁵⁻³⁷.

Referencias bibliográficas

- Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
- Lindén T, Blomstrand C, Skoog I. Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
- Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *BMJ* 1998;316:1206-1206.
- Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000;62:463-471.
- Williams LS. Depression and stroke: Cause or consequence? *Semin Neurol* 2005;25:396-409.
- Carod-Artal FJ. Are mood disorders a stroke risk factor? *Stroke* 2007;38:1-3.
- Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *Stroke* 2001;32:1979-1983.
- Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001;32:903-907.
- Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke* 2005;36:98-102.
- Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder: a registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:387-391.
- Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-1138.
- Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2007;38:16-21.
- Day N, Oakes S, Luben R, et al. EPIC-Norfolk: study design and characteristics of the cohort. *Br J Cancer* 1999;80 (suppl 1):95-103.
- Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RL, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Adaptation to social adversity is associated with stroke incidence: evidence from the EPIC-Norfolk prospective cohort study. *Stroke* 2007;38:1447-1453.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Surtees PG, Wainwright NWJ, Brayne C. Psychosocial aetiology of chronic disease:

- a pragmatic approach to the assessment of lifetime affective morbidity in an EPIC component study. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:114–122.
17. Surtees PG, Wainwright NWJ, Khaw KT, Day NE. Functional health status, chronic medical conditions and disorders of mood. *Br J Psychiatry* 2003;183:299–303.
 18. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston: Nimrod Press, 1993.
 19. Veit CT, Ware JE. The structure of psychological distress and well-being in general populations. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:730–742.
 20. Berwick DM, Murphy JM, Goldman PA, Ware JE, Barsky AJ, Weinstein MC. Performance of a five-item mental health screening test. *Med Care* 1991;29:169–176.
 21. Rumpf HM, Meyer C, Hapke U, John U. Screening for mental health: validity of the MHI-5 using DSM-IV Axis I psychiatric disorders as gold standard. *Psychiatry Res* 2001;105:243–253.
 22. Rogers WH, Adler DA, Bungay KM, Wilson IB. Depression screening instruments made good severity measures in a cross-sectional analysis. *J Clin Epidemiol* 2005;58:370–377.
 23. Friedman B, Heisel M, Delavan R. Validity of the SF-36 five-item Mental Health Index for major depression in functionally impaired, community-dwelling elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1978–1985.
 24. StataCorp LP. StataCorp. Stata statistical software: release 8.2. College Station, Texas: StataCorp LP, 2004.
 25. Surtees PG, Wainwright NWJ, Khaw KT. Obesity, confidant support and functional health: cross-sectional evidence from the EPIC-Norfolk cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:748–758.
 26. Coull AJ, Silver LE, Bull LM, Giles MF, Rothwell PM. Direct assessment of completeness of ascertainment in a stroke incidence study. *Stroke* 2004;35:2041–2045.
 27. Aström M. Generalized anxiety disorder in stroke patients: a 3-year longitudinal study. *Stroke* 1996;27:270–275.
 28. Dennis M, O'Rourke S, Lewis S, Sharpe M, Warlow C. Emotional outcomes after stroke: factors associated with poor outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:47–52.
 29. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617–627.
 30. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
 31. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006;296:2939–2946.
 32. Kendell RE. The choice of diagnostic criteria for biological research. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1334–1339.
 33. Surtees PG, Wainwright NWJ, Gilks WR. Diagnostic complexity and depression: time to allow for uncertainty. *Psychol Med* 1996;26:1105–1110.
 34. Krishnan KR. Psychiatric disease in the genomic era: rational approach. *Mol Psychiatry* 2005;10:978–984.
 35. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S, et al. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1574–1578.
 36. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke* 2005;36:1581–1587.
 37. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007;165:1–13.