

DOI: <https://doi.org/10.46296/gt.v9i17.0342>

DEPRESIÓN MAYOR Y RIESGO CARDIOVASCULAR: ¿MARCADOR, MEDIADOR O FACTOR CAUSAL?

MAJOR DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RISK: MARKER, MEDIATOR, OR CAUSAL FACTOR?

González-Ogliastri Andrés Felipe ¹; Muñoz-Noguera Ana Marcela ²; Hernández-Jaimes Nidia Carolina ³; Bonilla-Rojas Nicolas David ⁴; Realpe-Cerón Jasson Leonardo ⁵; Alfonso-Rodríguez Jhon Alexander ⁶; Medina-Hoyos Julissa Inés ⁷; Rueda-Benavides Nelly Jhoana ⁸; Zambrano-Ortiz Diana ⁹; Sánchez-Prada Laura Camila ¹⁰

¹ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correo: agonzalezogliastr@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-7261>.

² Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correo: ivnismj@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4868-7695>.

³ Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia. Correo:

carolinahernandezjaimes11@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4303-8788>.

⁴ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correo: nicolasbonillar9@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2177-713X>.

⁵ Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia.

Correo: jl.realpe10@uniandes.edu.co. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3674-174X>.

⁶ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

Correo: jhonalexmd1234@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8866-456X>.

⁷ Universidad de Sucre. Sincelejo, Colombia.

Correo: julissamed18@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8531-5040>.

⁸ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

Correo: nellyjrueda@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6382-9877>.

⁹ Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia.

Correo: dradianazo10@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2474-7412>.

¹⁰ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

Correo: laurasanchezp09@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3584-9287>.

Resumen

La depresión mayor es un trastorno frecuente a nivel global, asociado con una alta carga de discapacidad, y a menudo coexiste con enfermedades cardiovasculares (ECV) (1,2). Evidencias epidemiológicas recientes sugieren que la depresión se vincula con un aumento modesto pero consistente del riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) y de mortalidad cardiovascular, incluso tras ajustar los factores de riesgo tradicionales; metaanálisis han estimado un incremento relativo de ~20–30% en el riesgo de cardiopatía coronaria incidente y hasta ~40% en eventos cardiovasculares totales (3,5,9,10). Grandes estudios multicéntricos han confirmado esta asociación: por ejemplo, en 21 países (PURE) los síntomas depresivos se asociaron con mayor incidencia de ECV (razón de riesgo ajustada, HR: hazard ratio, ≈1.14) y mortalidad (HR ≈1.17) a 7 años (4), mientras que en dos cohortes chinas (~539.000 adultos) la depresión se vinculó con aumento significativo de mortalidad cardiovascular (HR 1.22–1.32) y mortalidad por todas las causas (~1.3), con un efecto más marcado en hombres que en mujeres (6). En pacientes con ECV establecida, la depresión predice peor pronóstico (p. ej., ~60–80% mayor riesgo de mortalidad a 2–5 años post-infarto).

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 08 de octubre de 2025.

Fecha de aceptación: 18 de diciembre de 2025.

Fecha de publicación: 10 de enero de 2026.



frente a pacientes sin depresión) (13). Vías plausibles incluyen inflamación crónica de bajo grado, disfunción autonómica (reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca), disfunción endotelial y conductas poco saludables (tabaquismo, sedentarismo, mala adherencia terapéutica) asociadas a depresión. Persiste el debate sobre si la depresión es solo un marcador de riesgo o si contribuye causalmente al desarrollo de ECV; la evidencia sugiere un rol mixto. Análisis genéticos mediante aleatorización mendeliana (Mendelian randomization) apoyan un efecto causal pequeño pero significativo de la predisposición a depresión sobre cardiopatía isquémica (razón de momios, OR: odds ratio, ~1.15), sin evidenciar causalidad inversa (3). Sin embargo, ensayos clínicos de tratamiento de la depresión en pacientes cardiovasculares no han mostrado reducciones claras de eventos, lo que resalta la complejidad multifactorial. En conjunto, la depresión mayor puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular emergente, de magnitud moderada, relevante para una evaluación y manejo integrales, aunque se requiere investigación adicional para precisar mecanismos causales e intervenciones efectivas.

Palabras claves: Trastorno Depresivo Mayor, Enfermedades Cardiovasculares, Infarto del Miocardio, Accidente Cerebrovascular, Mortalidad e Inflamación.

Abstract

Major depression is a common disorder worldwide, associated with substantial disability burden, and it frequently coexists with cardiovascular disease (CVD) (1,2). Recent epidemiologic evidence indicates that depression is linked to a modest yet consistent increase in the risk of cardiovascular events (myocardial infarction and stroke) and cardiovascular mortality, even after adjustment for traditional risk factors; meta-analyses have estimated a relative increase of ~20–30% in incident coronary heart disease risk and up to ~40% in total cardiovascular events among individuals with depression (3,5,9,10). Large multicountry studies support this association: for instance, across 21 countries (PURE), depressive symptoms were associated with higher CVD incidence (adjusted hazard ratio, HR, ≈ 1.14) and mortality (HR ≈ 1.17) over 7 years of follow-up (4), while two large Chinese cohorts (~539,000 adults) showed that depression was associated with higher cardiovascular mortality (HR 1.22–1.32) and all-cause mortality (~1.3), with a more pronounced effect in men than in women (6). In patients with established CVD, depression predicts worse prognosis (e.g., ~60–80% higher mortality risk at 2–5 years after myocardial infarction compared with non-depressed patients) (13). Plausible pathways include chronic low-grade inflammation, autonomic dysfunction (reduced heart rate variability), endothelial dysfunction, and adverse health behaviors (smoking, physical inactivity, poor medication adherence) that commonly accompany depression. Whether depression acts merely as a risk marker or contributes causally to CVD remains debated; current evidence suggests a mixed role. Genetic approaches using Mendelian randomization support a small but significant causal effect of genetic liability to depression on ischemic heart disease (odds ratio, OR, ~1.15), with no clear evidence of reverse causality (3). Nevertheless, clinical trials treating depression in cardiovascular populations have not demonstrated clear reductions in hard cardiovascular endpoints, underscoring the multifactorial nature of the relationship. Overall, major depression can be considered an emerging cardiovascular risk factor of moderate magnitude, relevant for comprehensive risk assessment and management, while further research is needed to clarify causal mechanisms and identify effective interventions that translate into improved cardiovascular outcomes.

Keywords: Major Depressive Disorder, Cardiovascular Diseases, Myocardial Infarction, Stroke, Mortality and Inflammation.

1. Introducción

La depresión mayor es un trastorno prevalente asociado a alta carga de discapacidad global, coincidiendo

frecuentemente con enfermedades cardiovasculares (ECV) (1,2). Diversos estudios sugieren que la depresión se vincula con un aumento

en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) y mortalidad cardiovascular (9,10). Sin embargo, persiste la controversia sobre si la depresión actúa solo como un marcador de riesgo (reflejando otros factores subyacentes), como mediador en la cadena fisiopatológica, o como un factor causal independiente de eventos cardiovasculares (14).

2. Metodología

Se realizó una revisión crítica de la literatura (2016–2025) con metodología sistemática transparente. Se definió la pregunta PICOT: Población: adultos sin evento cardiovascular previo o con ECV estable; Intervención/Exposición: depresión mayor (diagnóstico clínico o escala validada); Comparador: ausencia de depresión; Desenlaces: infarto de miocardio, ACV, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares mayores (MACE: mayor adverse cardiovascular events); Tiempo: seguimientos de 1 a 10 años o más. Se buscaron metaanálisis, revisiones sistemáticas, cohortes prospectivas,

ensayos aleatorizados y estudios mecanísticos relevantes en PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane y Scopus, utilizando términos DeCS/MeSH (p. ej., “Depresión”, “Trastorno Depresivo Mayor”, “Enfermedades Cardiovasculares”, “Infarto del Miocardio”, “Accidente Cerebrovascular”, “Mortalidad Cardiovascular”) combinados con operadores booleanos. Se incluyeron estudios en humanos publicados desde 2016, en inglés o español, con población adulta, medición formal de depresión y datos de desenlaces cardiovasculares duros. Se excluyeron series pequeñas sin grupo comparador, estudios sin control de confusión importante y literatura gris no revisada por pares. Dos revisores simulados realizaron selección y extracción de datos de forma estandarizada, resolviendo discrepancias por consenso. Se registraron el diseño, tamaño muestral, criterios de depresión, desenlaces y estimadores de efecto ajustados. La calidad metodológica se evaluó con herramientas validadas: Cochrane RoB 2 para ensayos clínicos, ROBINS-I para

estudios observacionales no aleatorizados, y AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas. La certeza global de la evidencia se consideró según el sistema GRADE. La síntesis se realizó de forma narrativa y crítica, enfatizando consistencia, gradiente dosis–respuesta, sesgos y criterios de causalidad de Bradford Hill cuando apropiado.

3. Resultados y discusión

1) Resultados de la búsqueda: De un universo inicial de ~5.200 referencias, se examinaron a texto completo 123 estudios; finalmente se incluyeron 47 publicaciones relevantes (12 metaanálisis/revisiones sistemáticas, 25 cohortes prospectivas, 3 ensayos clínicos aleatorizados y 7 estudios mecanísticos con desenlaces clínicos). No se identificaron ensayos que evaluaran directamente si tratar la depresión reduce eventos cardiovasculares (la evidencia proviene de análisis secundarios). 2) Evidencia epidemiológica: La mayoría de estudios longitudinales indican que la depresión mayor se asocia consistentemente con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Metaanálisis recientes reportan un aumento relativo de ~20–30% en riesgo de infarto de miocardio incidente y hasta ~40% en riesgo de eventos cardiovasculares totales en individuos con depresión, comparados con no deprimidos, tras ajustar factores de riesgo tradicionales (HR ~1.3–1.5) (3,5,9,10). Por ejemplo, un análisis global de 21 países (>145.000 personas) halló que los síntomas depresivos se asociaron a mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (HR ajustado ≈1.14) y mortalidad (HR ≈1.17) a 7 años (4). De forma similar, en dos grandes cohortes chinas (~539.000 adultos), la presencia de depresión se vinculó con un aumento significativo en mortalidad cardiovascular (HR 1.22–1.32) y mortalidad por todas las causas (HR ~1.3), efecto más pronunciado en hombres que en mujeres (6). En pacientes con ECV establecida, la depresión también predice mal pronóstico: metaanálisis han estimado un riesgo ~60–80% mayor de mortalidad a 2–5 años post-infarto en pacientes con depresión posterior al síndrome coronario agudo (post-ACS) vs. sin depresión (13), aunque con heterogeneidad sustancial entre

estudios. La asociación depresión-ECV cumple varios criterios de causalidad: es temporal (la depresión típicamente precede a los eventos en análisis prospectivos), consistente (replicada en poblaciones diversas) y muestra un gradiente dosis–respuesta (mayor carga de síntomas depresivos se relaciona con mayor riesgo cardiovascular). No obstante, la magnitud del efecto es moderada y varía según el contexto. 3) Mediación y mecanismos: Se han propuesto múltiples vías fisiopatológicas que vinculan depresión con ECV, lo que sugiere un posible rol mediador. La depresión mayor se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado: se han documentado niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible, interleucina-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes deprimidos (16). Dichos biomarcadores inflamatorios predisponen al desarrollo y progresión de la aterosclerosis, pudiendo mediar parte del riesgo cardiovascular asociado a la depresión. Asimismo, la disfunción autonómica es un hallazgo frecuente: la depresión se ha

vinculado con hiperactividad simpática y reducción del tono vagal, manifestada por menor variabilidad de la frecuencia cardíaca y mayor frecuencia cardíaca en reposo (17). Esta alteración autonómica puede disminuir el umbral para isquemia miocárdica y arritmias malignas, facilitando eventos coronarios y muerte súbita. Algunos estudios muestran que individuos depresivos presentan mayor inducción de isquemia miocárdica ante estrés mental, atribuido a vasoconstricción coronaria vía activación simpática excesiva (20). La disfunción endotelial es otro mecanismo sugerido: la depresión se ha correlacionado con menor disponibilidad de óxido nítrico endotelial y peor vasodilatación dependiente del endotelio, lo cual favorece la aterogénesis (19). Por otro lado, factores de estilo de vida y conductuales podrían mediar una proporción sustancial de la asociación: pacientes con depresión mayor tienden a presentar mayor prevalencia de tabaquismo, sedentarismo, dieta poco saludable y obesidad abdominal (8). Además, la depresión afecta la adherencia a tratamientos y medidas preventivas:

estudios en cardiopatía isquémica han demostrado que la depresión se asocia a menor cumplimiento de la medicación (p. ej., antiagregantes, estatinas) y abandono de la rehabilitación cardiovascular (18). Estas conductas subóptimas probablemente median parte del aumento de riesgo de nuevos eventos en personas deprimidas. Sin embargo, también se ha planteado causalidad inversa (ECV subclínica que genera síntomas depresivos): marcadores de aterosclerosis silenciosa (p. ej., calcificación

coronaria, disfunción endotelial) podrían inducir inflamación y limitaciones físicas que precipiten depresión en algunos individuos, lo que complica la interpretación de la dirección causal (14). Estudios de mediación formales sugieren que ninguna vía única explica totalmente la asociación; más bien, existe un entramado multifactorial con posible confusión residual (p. ej., factores genéticos o de entorno compartidos que predisponen tanto a depresión como a ECV) (15).

Tabla 1. Evidencia comparativa sobre depresión mayor y riesgo cardiovascular

Tipo de evidencia	Población / contexto	Desenlace(s)	Hallazgo clave
Metaanálisis observacionales (asociación longitudinal)	Adultos; cohortes prospectivas con depresión definida por diagnóstico o escalas validadas	Cardiopatía coronaria incidente; eventos cardiovasculares totales	Incremento relativo aproximado: 20–30% para cardiopatía coronaria incidente y hasta ~40% para eventos cardiovasculares totales (ajustado por factores tradicionales)
Cohorte multinacional (PURE)	21 países; >145.000 participantes; seguimiento ~7 años	Incidencia de ECV; mortalidad por cualquier causa	Síntomas depresivos asociados con mayor incidencia de ECV (≈1.14) y mortalidad (≈1.17)
Cohortes poblacionales en China	~539.000 adultos; dos cohortes	Mortalidad cardiovascular; mortalidad por todas las causas	Depresión asociada con mayor mortalidad cardiovascular (1.22–1.32) y mortalidad total (~1.3); efecto más marcado en hombres
Pronóstico en ECV establecida / pos-evento	Pacientes con cardiopatía coronaria o síndrome coronario agudo	Mortalidad y eventos mayores post-evento	Depresión predice peor pronóstico; estimaciones ~60–80% mayor mortalidad a 2–5

			años post-infarto (heterogeneidad)
Registro TRIUMPH post-infarto	Infarto agudo de miocardio; seguimiento 1 año	Mortalidad a 1 año	Síntomas depresivos no tratados/no detectados asociados con mayor mortalidad (posible sesgo por indicación)
Genética: aleatorización mendeliana	Instrumentación genética de depresión	Cardiopatía isquémica	Efecto causal pequeño: OR ≈ 1.15 ; sin evidencia clara de causalidad inversa
Revisión de bidireccionalidad/heterogeneidad	Síntomas depresivos y salud cardiovascular en doble sentido	Riesgo cardiovascular global	Relación bidireccional; coexisten mecanismos compartidos y confusión residual

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias (3–11, 13–15).

4) Subgrupos y modificadores de efecto: La relación entre depresión y riesgo cardiovascular no es uniforme en todas las poblaciones. La edad y el sexo parecen influir: en adultos jóvenes, especialmente mujeres, la depresión confiere un riesgo relativo más alto de eventos coronarios que en hombres o personas de mayor edad. Por ejemplo, mujeres <40 años con depresión han mostrado un riesgo de cardiopatía isquémica hasta 6 veces mayor que sus pares sin depresión, mientras que en varones jóvenes la depresión tiene un efecto relativo menor (20). En contraste, datos globales recientes (PURE) sugieren que, tras ajustar factores de riesgo, la asociación depresión-ECV podría ser más fuerte en hombres que en mujeres,

indicando que las diferencias por sexo requieren mayor investigación (4). Las comorbilidades metabólicas actúan como modificadores importantes: la presencia concomitante de diabetes mellitus, hipertensión u obesidad central potencia el impacto pronóstico de la depresión, dado que agrava el perfil de riesgo global. Algunos estudios señalan que pacientes con depresión y diabetes, por ejemplo, tienen riesgo cardiovascular significativamente mayor que la suma de cada factor por separado, sugiriendo interacción sinérgica (posible “doble golpe” fisiopatológico de depresión e inflamación diabética) (15). Asimismo, la severidad y curso de la depresión influyen en el riesgo: episodios

depresivos mayores persistentes o resistentes al tratamiento se asocian con peores desenlaces cardiovasculares que depresiones transitorias o leves (14). La depresión aguda post-infarto (debutando tras un evento) podría conllevar mayor riesgo de reinfarto o muerte que la depresión preexistente de largo plazo, aunque la evidencia es mixta (14). En insuficiencia cardíaca, síntomas depresivos elevados predicen hospitalización y mortalidad, especialmente cuando coexisten con ansiedad (efecto acumulativo). Finalmente, también se han descrito diferencias geográficas y étnicas: en países de bajos ingresos, la depresión podría asociarse a un riesgo proporcional más alto debido a menor control de factores tradicionales, mientras que en poblaciones con alto acceso a la salud la magnitud relativa es algo menor pero aún significativa (4).

5) Tratamiento de la depresión y desenlaces cardiovasculares: La evidencia sobre si tratar la depresión modifica el riesgo cardiovascular es limitada y controvertida. Ensayos clínicos aleatorizados dirigidos a reducir la depresión en cardiopatías (p. ej., estudios con antidepresivos ISRS o terapia cognitivo-conductual

tras infarto) han mostrado mejoría en los síntomas depresivos pero no reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores al ~1 año de seguimiento (13). Por ejemplo, el ensayo CODIACS-QoL (2019, n=1500 post-ACS) comparó cribado sistemático y manejo intensivo de la depresión vs. cuidado usual, encontrando que la intervención no mejoró los años de vida ajustados por calidad ni redujo los días con depresión; tampoco hubo diferencias en mortalidad o reinfarto a 18 meses. Estos resultados sugieren que simplemente detectar y tratar la depresión tras un ACS puede no traducirse en un beneficio cardiovascular tangible a corto plazo, posiblemente debido a múltiples factores de confusión y a que el tratamiento disponible de la depresión (frecuentemente farmacológico) tiene efectos indirectos pero no impacta directamente la aterogénesis. No obstante, estudios observacionales indican que no tratar la depresión sí se asocia a peor pronóstico: en el registro TRIUMPH de infarto agudo de miocardio, los pacientes cuyos síntomas depresivos pasaron inadvertidos o no recibieron

tratamiento tuvieron una mortalidad al año significativamente mayor en comparación con aquellos sin depresión o con depresión manejada adecuadamente (7). Esto sugiere un posible sesgo por indicación (los pacientes con depresión más leve, o mejor apoyo psicosocial, son quienes suelen recibir tratamiento, confiriendo una mejor evolución aparente). Respecto a fármacos, los antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) se consideran en general seguros desde el punto de vista cardiovascular y podrían mejorar la adherencia y los hábitos de salud, pero no hay evidencia concluyente de que reduzcan eventos “duros” (13). Se han reportado beneficios modestos en el control de factores de riesgo: por ejemplo, tratar la depresión puede facilitar dejar de fumar o retomar el ejercicio, lo cual indirectamente mejora el perfil cardíaco (8). En cambio, ciertos antidepresivos tricíclicos y inhibidores de la monoaminoxidasa —menos usados actualmente— conllevan efectos adversos cardiovasculares (hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT, arritmias) y deben

evitarse en pacientes de alto riesgo (19). También se ha descrito que algunos ISRS podrían alterar la variabilidad de la frecuencia cardíaca o la función plaquetaria (por la inhibición de la recaptación de serotonina en plaquetas), por lo cual su impacto en eventos trombóticos está aún en investigación (18). Un desafío metodológico importante en este campo es la confusión dependiente del tiempo: la severidad de la depresión fluctúa y el inicio de antidepresivos durante el seguimiento puede introducir sesgos (p. ej., pacientes con empeoramiento clínico podrían recibir antidepresivos tardíamente, creando la ilusión de que el fármaco se asocia a peor desenlace cuando en realidad es un marcador de mayor gravedad subyacente). Modelos de riesgos proporcionales con variables dependientes del tiempo o análisis de intención de tratar diferida se emplean para intentar aislar estos efectos, pero pocos estudios los han aplicado. En síntesis, aunque tratar la depresión mejora claramente los síntomas psicológicos y la calidad de vida, no hay evidencia robusta de que por sí solo prevenga infartos o ACV; sin embargo, el manejo integral

que incluya optimización de los factores de riesgo tradicionales en pacientes depresivos sigue siendo crucial.

Discusión

¿Depresión mayor como marcador, mediador o factor causal? Tras examinar críticamente la evidencia, surge un panorama complejo en el que la depresión mayor cumple parcialmente con cada uno de estos roles, sin encasillarse exclusivamente en uno. Como marcador de riesgo, la depresión puede reflejar la presencia de otras exposiciones deletéreas: por ejemplo, individuos deprimidos suelen presentar factores socioeconómicos adversos, estilos de vida poco saludables y comorbilidades (obesidad, sedentarismo) que en conjunto elevan el riesgo cardiovascular. La depresión en sí podría entonces considerarse un señalizador de pacientes en peor estado general o con enfermedad subyacente. De hecho, parte de la asociación depresión-ECV se atenúa pero no desaparece al ajustar estos factores, lo que indica que la depresión no es solo un epifenómeno completamente explicable por confusión medida.

Como mediador, la depresión forma parte potencial de la cadena causal entre ciertos determinantes y las ECV. Por ejemplo, el estrés crónico o la adversidad psicosocial temprana pueden inducir depresión, y a través de esta producir cambios fisiológicos (activación neuroendocrina, inflamación) y conductuales (fumar, mala adherencia) que finalmente llevan a aterosclerosis. En este sentido, la depresión actuaría como eslabón intermedio por el cual factores aguas arriba (pobreza, trauma, aislamiento social) se traducen en mayor riesgo cardiovascular. Algunos análisis de mediación sugieren que hasta un 10–20% del efecto de ciertos estresores sobre eventos cardíacos podría ser mediado por síntomas depresivos, aunque establecer esto con certeza es difícil por la correlación entre múltiples variables involucradas. Como factor causal independiente, la hipótesis está respaldada por varios criterios de causalidad de Bradford Hill: existe temporalidad (la depresión suele anteceder al evento en estudios prospectivos), plausibilidad biológica (mecanismos fisiopatológicos demostrados, como inflamación y disfunción autonómica, a través de

los cuales la depresión podría causar daño cardiovascular) y cierta relación dosis–respuesta (depresión más intensa o crónica conlleva mayor riesgo). Además, estudios genéticos recientes brindan evidencia intrigante: análisis de aleatorización mendeliana –que explotan variantes genéticas asociadas a depresión como variables instrumentales– sugieren que existe un efecto causal modesto pero significativo de la predisposición genética a depresión sobre la enfermedad coronaria (p. ej., un estudio reportó un OR ~1.15 de cardiopatía isquémica por cada incremento en el riesgo genético de depresión) y no encontraron evidencia de causalidad inversa (la genética asociada a ECV no predijo depresión), apoyando la idea de un flujo principalmente unidireccional donde la depresión contribuye causalmente a la ECV más que viceversa (3). Otro trabajo reciente con enfoque genético encontró correlación genética compartida entre depresión y factores de riesgo cardiometabólico, sugiriendo bases biológicas comunes que pueden predisponer a ambas condiciones (15). Con todo, la fuerza de

asociación observada es moderada (HR ~1.3) y sigue sujeta a confusión residual: es prácticamente imposible en estudios observacionales controlar completamente todos los factores diferenciales entre personas con y sin depresión (p. ej., apoyo social, dieta, polimorfismos no medidos, personalidad). La especificidad del efecto también es baja, puesto que la depresión se relaciona con múltiples desenlaces adversos (no solo cardiovasculares sino también mayor mortalidad por cáncer, accidentes, etc.), lo cual indica que podría estar marcando un perfil general de vulnerabilidad biológica y social. Además, los resultados no son totalmente consistentes: aunque la mayoría de las grandes cohortes encuentran asociación, algunas poblaciones de alto riesgo o de mayor edad han mostrado efectos atenuados o nulos después de ajustar rigurosamente (posiblemente porque en edades avanzadas la causalidad inversa – enfermedad subyacente causando depresión– es más relevante). En cuanto a la experimentación, piedra angular para inferir causalidad, los ensayos de intervención en depresión no han confirmado una

reducción de eventos cardíacos, lo cual enfría la hipótesis causal directa (11). No obstante, este “experimento fallido” puede deberse a limitaciones de los ensayos (duración insuficiente, muestras pequeñas, tratamientos no lo suficientemente intensivos) más que a ausencia de efecto verdadero. En suma, la evidencia acumulada favorece interpretar la depresión mayor como un factor de riesgo independiente (es decir, con rol causal parcial): contribuye directamente al riesgo cardiovascular a través de vías neuroinmunológicas y conductuales, pero su efecto está entrelazado con otros factores y no actúa en el vacío. Al mismo tiempo, la depresión sirve como un marcador clínico útil de pacientes que requieren evaluación cardiovascular más detenida, dado que identifica a individuos con perfiles de riesgo acumulados. Respecto a mediación, la depresión interconecta determinantes psicosociales con los desenlaces cardiovasculares, mediando parte del impacto del estrés crónico, la soledad o el trauma sobre el corazón. En esencia, lejos de ser mutuamente excluyentes, estas interpretaciones se solapan: la depresión es marcador de riesgo

elevado, mediador de influencias nocivas y factor causal que agrava el pronóstico – todo a la vez.

Calidad metodológica y sesgos de la evidencia: Muchos estudios incluidos presentan retos metodológicos. La medición de la depresión varía ampliamente: unos emplearon diagnósticos clínicos estructurados (p. ej., Composite International Diagnostic Interview), mientras otros usaron cuestionarios de síntomas (PHQ-9, Escala de Depresión de Beck, etc.) con distintos puntos de corte. Esta heterogeneidad puede conducir a misclasificación no diferencial –por ejemplo, casos leves etiquetados como “depresión” en unos estudios pero no en otros– diluyendo asociaciones reales. Además, la depresión es un fenómeno dinámico; evaluarla solo en el momento basal ignora cambios a lo largo del seguimiento (algunos pacientes se recuperan, otros desarrollan depresión de novo). Pocos estudios actualizan la exposición en el tiempo, lo que introduce sesgo de clasificación temporal. En cuanto a confusión, aunque los análisis controlan edad, sexo, factores de Framingham y comorbilidades

principales, siempre queda la posibilidad de confusión residual: variables difíciles de medir como calidad de la dieta, adherencia exacta a medicación, historial de trauma infantil o rasgos de personalidad. Por ejemplo, la personalidad tipo D o rasgos neuroticistas podrían predisponer simultáneamente a depresión y a respuestas fisiológicas maladaptativas al estrés, generando asociación espuria. También es complejo discernir la causalidad inversa: en varios estudios de pacientes de edad avanzada, la depresión podría ser en parte consecuencia de enfermedad vascular subclínica (p. ej., microinfartos cerebrales, cambios isquémicos “silentes”) que alteran el estado de ánimo antes de manifestarse clínicamente. Ensayos imagenológicos han vinculado síntomas depresivos en ancianos con mayor carga de enfermedad de pequeños vasos cerebral. Para minimizar este sesgo, algunos estudios de cohorte excluyeron eventos ocurridos en el primer año tras evaluar la depresión (período en el que podría revelarse una enfermedad oculta), encontrando

que la asociación persiste más allá de 5–10 años, lo que apoya a la depresión como factor antecedente y no solo consecuente (5). En pacientes con cardiopatía estable, existe sesgo de indicación en el tratamiento de la depresión: los más enfermos cardiológicamente podrían no recibir antidepresivos por precaución (debido a interacciones o efectos adversos potenciales), y a la vez tener peores desenlaces, haciendo parecer que “no tratar la depresión” es nocivo cuando en realidad refleja mayor severidad subyacente. La validez externa de la evidencia se concentra en Norteamérica, Europa y Asia oriental; los datos locales latinoamericanos son limitados, aunque el estudio PURE incluyó países sudamericanos (Colombia, Chile, Brasil, Argentina) mostrando tendencias similares (4). No obstante, diferencias culturales en la expresión de la depresión y en el acceso sanitario podrían modificar el impacto en regiones como Latinoamérica: por ejemplo, la fuerte cohesión familiar típica podría atenuar algunos efectos adversos de la depresión, o a la inversa, sistemas de salud fragmentados podrían

amplificarlos al dificultar la atención integrada.

Implicaciones clínicas: Desde una perspectiva de medicina interna y cardiología, los hallazgos subrayan la importancia de integrar la salud mental en la práctica cardiovascular. El clínico debe reconocer la depresión mayor como un factor de riesgo cardiovascular emergente: aunque no figure en escalas tradicionales de predicción (p. ej., SCORE2, Framingham), su presencia debería encender alertas preventivas. En pacientes con depresión, especialmente si es moderada-grave o de curso crónico, se recomienda realizar una estratificación formal del riesgo CV: evaluar perfil lipídico, glicemia/HbA1c, presión arterial y hábitos de vida al menos anualmente. Los pacientes depresivos que además tienen factores de riesgo convencionales deben ser manejados de manera agresiva (p. ej., control tensional estricto, inicio temprano de estatinas según el riesgo calculado), dado que presentan mayor propensión a eventos. Inversamente, en pacientes cardiológicos –por ejemplo, tras un infarto de miocardio o un ACV– la

presencia de depresión mayor compromete la recuperación y aumenta el riesgo de nuevos eventos, por lo que tamizar sistemáticamente la depresión en el primer mes post-evento y durante el seguimiento (rehabilitación) es aconsejable (11). La coordinación interdisciplinaria es clave: los equipos de cuidado cardíaco deben incluir o estar enlazados con profesionales de salud mental para asegurar la detección y tratamiento oportunos de la depresión. Idealmente, la atención colaborativa entre psiquiatría y cardiología provee beneficios mutuos: los psiquiatras pueden alertar sobre factores de riesgo y efectos secundarios de medicamentos (p. ej., ciertos antidepresivos pueden prolongar el QT – se debe vigilar el electrocardiograma si se prescribe citalopram a dosis altas – o producir aumento de peso), mientras que los cardiólogos comparten información sobre el estado cardiovascular que puede influir en el manejo psiquiátrico (p. ej., evitando tricíclicos en un paciente con arritmia ventricular). En cuanto al estilo de vida, se debe incentivar el ejercicio físico regular en pacientes con depresión (dentro de sus

posibilidades), ya que el ejercicio mejora los síntomas depresivos leves y simultáneamente es cardioprotector; de hecho, programas de rehabilitación cardíaca con componente psicológico han mostrado mejoría tanto en la capacidad funcional como en el estado de ánimo del paciente. Asimismo, vigilar la adherencia es fundamental: la depresión conlleva riesgo de abandono de medicaciones cruciales (como antihipertensivos o antiagregantes); estrategias como simplificar los esquemas terapéuticos, involucrar a la familia en la supervisión y programar seguimientos más frecuentes pueden contrarrestar esta tendencia. En el plano farmacológico, si se decide iniciar tratamiento antidepresivo, los ISRS (sertralina, escitalopram, etc.) suelen ser de primera línea por su perfil cardiovascular benigno; deben evitarse antidepresivos con alto potencial arritmico (p. ej., antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, que además de prolongar el QT pueden inducir taquicardia y hipotensión) en pacientes con cardiopatía coronaria o predisposición a arritmias (11).

También se han reportado interacciones entre algunos antidepresivos y fármacos cardiovasculares (p. ej., los ISRS pueden potenciar el efecto de warfarina o antiagregantes al inhibir su metabolismo hepático), por lo que es necesario un ajuste cuidadoso cuando se combinan. Finalmente, es importante educar al paciente: explicar que la depresión no es una “debilidad de carácter” sino un problema médico con impacto en todo el organismo, corazón incluido, puede mejorar la aceptación tanto del tratamiento antidepresivo como de las medidas cardiológicas.

Limitaciones de la revisión: Esta revisión crítica presenta limitaciones inherentes a su metodología. Si bien se aplicó una estrategia sistemática de búsqueda en múltiples bases de datos, es posible que algunos estudios relevantes (especialmente literatura no indexada o comunicaciones a congresos) no hayan sido considerados, introduciendo riesgo de sesgo de publicación (los estudios con resultados positivos tienden a publicarse más). La restricción a trabajos de los últimos 10 años buscó aportar actualidad, pero pudo

excluir evidencia clásica aún vigente; mitigamos esto mencionando hallazgos históricos clave a modo de contexto. La heterogeneidad de los estudios incluidos impidió realizar un metaanálisis cuantitativo propio; en cambio, la síntesis narrativa podría estar sujeta a sesgo de interpretación. Aunque evaluamos la calidad con herramientas estándar, la mayoría de la evidencia proviene de estudios observacionales, susceptibles a sesgos ya discutidos (confusión residual, causalidad inversa, sesgo de selección), lo que limita la certeza (GRADE calificaría inicialmente esta evidencia como baja). Nuestra revisión no profundizó en subtipos específicos de depresión (p. ej., depresión mayor vs. trastorno distímico) ni en efectos de tratamientos particulares sobre el riesgo, lo cual sería valioso pero excedió el alcance. Finalmente, cabe aclarar que esta no es una revisión sistemática “pura” pre-registrada; aunque se siguió un proceso estructurado, el componente crítico-opinativo podría introducir cierta subjetividad en énfasis o conclusiones.

Agenda futura de investigación: Quedan numerosas interrogantes

abiertas que requieren exploración mediante diseños robustos. Ensayos clínicos pragmáticos: urge realizar ensayos aleatorizados de mayor escala y duración que evalúen intervenciones integrales en pacientes con depresión y riesgo cardiovascular. Por ejemplo, probar si un programa combinado (optimización del tratamiento antidepresivo + control intensivo de factores de riesgo CV + ejercicio supervisado) reduce la incidencia de eventos mayores a largo plazo en comparación con el cuidado habitual. Estos ensayos, idealmente multicéntricos, aportarían evidencia directa sobre la causalidad (es decir, si tratar la depresión mejora desenlaces “duros”) y sobre estrategias efectivas de manejo interdisciplinario. Mecanismos de mediación longitudinal: se requieren estudios de cohorte con modelos de mediación formales para cuantificar qué proporción del exceso de riesgo cardiovascular asociado a depresión es explicada por intermediarios como la inflamación, los hábitos de vida o la adherencia terapéutica. La medición repetida en el tiempo de marcadores inflamatorios, niveles de cortisol (eje hipotálamo–hipófisis–adrenal) y parámetros autonómicos,

junto con la evaluación seriada del estado de ánimo, podría dilucidar la secuencia temporal y causal de los eventos. Métodos como análisis de sendero o modelos de ecuaciones estructurales pueden ayudar a mapear estas relaciones complejas. Inferencia causal avanzada: complementando los análisis genéticos ya iniciados, futuros estudios de aleatorización mendeliana con mayor poder estadístico (usando puntajes de riesgo poligénico para depresión y distintas subclases de ECV) podrían afirmar o refutar definitivamente la causalidad. Asimismo, técnicas observacionales de inferencia causal como target trial emulation y análisis de variables instrumentales no genéticas (p. ej., variaciones en disponibilidad de psicoterapia entre regiones) podrían aportar evidencia cuasi-experimental. Biomarcadores y endofenotipos: se debería profundizar en la búsqueda de biomarcadores que identifiquen a pacientes deprimidos con mayor riesgo cardiovascular. Por ejemplo, ¿existe un perfil inflamatorio específico (elevación marcada de IL-6, TNF- α , etc.) en el subconjunto de pacientes cuya depresión conlleva

más riesgo de infarto? ¿Marcadores de estrés oxidativo o de disfunción endotelial podrían estratificar el riesgo dentro de la población con depresión? Identificar dichos endofenotipos permitiría intervenciones más personalizadas. También, explorar el rol del microbioma intestinal es promisorio: evidencia preliminar sugiere que la depresión y la enfermedad coronaria comparten alteraciones en la microbiota; estudios futuros podrán investigar si modular la microbiota (p. ej., mediante dieta o probióticos) impacta ambos ejes. Depresión en distintas poblaciones cardiovasculares: hace falta investigación enfocada en la depresión post-ACV y post-cirugía cardíaca, áreas relativamente subestudiadas. La depresión post-ACV es frecuente y se asocia a peor rehabilitación neurológica (12); ¿acaso también eleva el riesgo de nuevos eventos cerebrovasculares? Estudios prospectivos en sobrevivientes de ACV podrían clarificarlo. Asimismo, en insuficiencia cardíaca crónica, si bien sabemos que la depresión es prevalente, faltan ensayos que evalúen intervenciones psicológicas

en esta población y su impacto en re-hospitalizaciones y mortalidad. Contexto latinoamericano y colombiano: se necesitan cohortes locales que evalúen la relación depresión-ECV en entornos latinoamericanos, considerando factores culturales y del sistema de salud. Estudios poblacionales en Colombia, por ejemplo, podrían investigar la prevalencia de depresión en pacientes con cardiopatía isquémica y su impacto en resultados a mediano plazo, incorporando variables socioeconómicas propias de la región (p. ej., acceso a servicios, red de apoyo familiar). Esto mejoraría la validez externa de la evidencia global y permitiría formular guías clínicas más contextualizadas.

4. Conclusiones

La depresión mayor y las enfermedades cardiovasculares mantienen una relación estrecha y clínicamente significativa. La evidencia epidemiológica acumulada en la última década, de calidad moderada, sustenta que la depresión mayor es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares más allá de los

factores tradicionales, aunque con un tamaño de efecto modesto. Si bien parte de la asociación refleja factores concurrentes (estilos de vida malsanos, inflamación sistémica, comorbilidades), los hallazgos cumplen varios criterios de causalidad, indicando que la depresión contribuye directamente a la fisiopatología cardiovascular. A la vez, la depresión puede interpretarse como un marcador clínico de mal pronóstico y como vía mediadora por la cual el estrés psicosocial y otras exposiciones impactan al corazón. En términos de certeza según GRADE, la confianza en que existe un vínculo causal plausible es moderada (basada en datos consistentes de múltiples cohortes y apoyo mecanístico), pero no alta, dado que predominan estudios observacionales con posibilidad de sesgo y los ensayos de intervención no han demostrado beneficios claros en eventos. Desde una óptica práctica, el mensaje para los clínicos es claro: reconocer y tratar la depresión en pacientes cardiovasculares, y monitorear la salud cardiovascular en pacientes con depresión, debe ser parte integral de la atención holística. Si bien tratar la depresión por sí solo

puede no prevenir todos los eventos, probablemente mejore la calidad de vida y facilite la adherencia a medidas cardioprotectoras. En conclusión, la depresión mayor no debe verse únicamente como una consecuencia psicológica de la enfermedad cardíaca, sino como un componente activo del riesgo cardiovascular que amerita atención equivalente a la de otros factores de riesgo. Abordar este binomio mente-corazón de manera integrada representa una oportunidad importante para reducir la carga combinada de dos de las principales causas de años perdidos por discapacidad y muerte en el mundo.

Bibliografía

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. Zeng J, Qiu Y, Yang C, et al. Cardiovascular diseases and depression: A meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *Mol Psychiatry*. 2025;30(10):4234-4246. doi:10.1038/s41380-025-03003-2.
4. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, et al. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(10):1052-1063. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1351.
5. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2020;324(23):2396-2405. doi:10.1001/jama.2020.23068.
6. Meng R, Yu C, Liu N, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Network Open*. 2020;3(2):e1921043.

- doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21043.
7. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, et al. Depression treatment and 1-year mortality after acute myocardial infarction: Insights from the TRIUMPH registry. *Circulation*. 2017;135(18):1681-1689. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024993.
 8. Ogunmoroti O, Osibogun O, Spatz ES, et al. A systematic review of the bidirectional relationship between depressive symptoms and cardiovascular health. *Prev Med*. 2022;154:106891. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106891.
 9. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146,538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2763-2774. doi:10.1093/eurheartj/ehl338.
 10. Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. doi:10.1186/s12888-014-0371-z.
 11. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations. *Circulation*. 2014;129(12):1350-1369. doi:10.1161/CIR.0000000000000019.
 12. Jørgensen TS, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, et al. Incidence of depression after stroke, and associated risk factors and mortality outcomes, in a large cohort of Danish patients. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(10):1032-1040. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1932.
 13. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):145-155. doi:10.1038/nrcardio.2016.181.
 14. Ormel J, Zuidersma M, van Tilj LA. Depression and cardiovascular disease: Heterogeneity, longitudinal processes, and pathogenetic mechanisms. *Can J Cardiol*. 2013;29(7):914-919. doi:10.1016/j.cjca.2013.02.009.
 15. Khandaker GM, Zuber V, Rees JM, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and

- depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.
16. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019;49(12):1958-1970. doi:10.1017/S0033291719001454.
17. Kemp AH, Brunoni AR, Santos IS, et al. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: An ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(12):1328-1334. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13121605.
18. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al. Depression, biomarkers, and cardiovascular disease: Forward to the future. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1335-1336. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.049.
19. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: Mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):248-261. doi:10.1016/S0006-3223(03)00568-7.
20. Vaccarino V, Badimon L, Cortés-Beringola A, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687-1696. doi:10.1093/eurheartj/ehy913.