

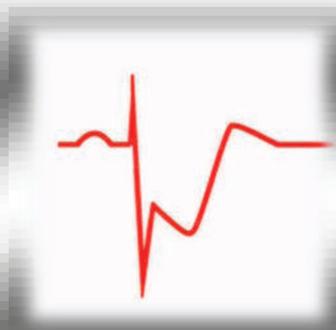
Universidad de Granada

Facultad de Medicina



## TESIS DOCTORAL

Factores psicológicos y obesidad: Impacto en  
pacientes con síndrome coronario agudo



*Antonio Luis Arrebola Moreno*

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA



## **TESIS DOCTORAL**

**Factores psicológicos y obesidad: Impacto en  
pacientes con síndrome coronario agudo**

Antonio Luis Arrebola Moreno

### **Directores**

Prof. José Antonio Ramírez Hernández

Prof. Andrés Catena Martínez

Prof. Antonio Díez Ruiz

Editor: Universidad de Granada.Tesis Doctorales  
Autor: Antonio Luis Arrebola Moreno  
ISBN: 978-84-9125-225-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40736>

Editor: Universidad de Granada.Tesis Doctorales  
Autor: Antonio Luis Arrebola Moreno  
ISBN: 978-84-9125-225-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40736>

El doctorando D. Antonio Luis Arrebola Moreno y los directores de la tesis D. José Antonio Ramírez Hernández, D. Andrés Catena Martínez y D. Antonio Díez Ruiz. Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

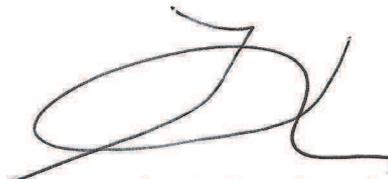
Granada a 29 de Abril de 2015

Director/es de la Tesis

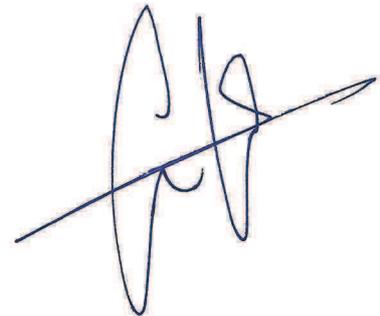
Doctorando

Fdo.:

Fdo.:



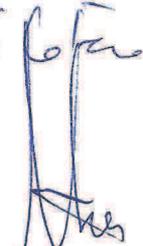
José A. RAMÍREZ



ANTONIO L. ARREBOLA MORENO



Andrés Catena



Antonio Díez Ruiz

# AGRADECIMIENTOS

- Agradezco en primer lugar a mis padres, Juan Pedro y Mercedes, por todo, y en concreto por enseñarme las cosas fundamentales en la vida con sus palabras y ejemplo, y su continuo e incondicional apoyo tanto en lo personal como en lo profesional sin el cual nada de esto hubiese sido posible.
- A mi hermano Juan Pedro, por su por su infinita y desinteresada ayuda tanto en este como en otros muchos trabajos
- A mi hermana Mercedes por su orientación en el ámbito de la Psicología.
- A mis directores de Tesis: mi profesor, compañero y amigo, el Prof. Ramírez Hernández; y los Profesores Catena Martínez y Díez Ruiz, por guiarme a lo largo de este largo camino de la investigación que tantos frutos nos ha dado y esperamos siga dando en el futuro.
- Al Prof. Juan Carlos Kaski por su enorme ayuda en este y otros tantos proyectos, por ser capaz de sacarme siempre tiempo en su apretada agenda, y servirme de ejemplo de humildad y profesionalidad.
- A mi prima Pilar Soler, por haber sido un ejemplo personal y profesional.
- A Nuria, por su sonrisa y gran ayuda en el día a día.
- A todos mis amigos, en particular a Pepe, Pablo T y Pablo S, por ser los que siempre están ahí.
- A todos mis compañeros de los Servicios de Cardiología de los hospitales H.U. Virgen de las Nieves y H.U. San Cecilio porque sin su compañerismo, ayuda y buen ambiente este tipo de trabajos no serían posibles.
- A todos los pacientes que desinteresadamente han participado en este estudio.



## ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	5
<b>SUMMARY</b> .....	6
<b>ABREVIATURAS/ABBREVIATIONS</b> .....	14
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	17
<b>1. 1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y enfermedad coronaria</b> .....	17
<b>1. 2. Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica coronaria</b> .....	19
1.2.1. Fisiopatología del proceso de aterosclerosis e inestabilización de placa aterosclerótica .....	19
1.2.2. Fisiopatología y clínica de la Angina estable .....	27
1.2.3. Fisiopatología y clínica del síndrome coronario agudo .....	28
<b>1.3. Factores de riesgo cardiovascular</b> .....	31
1.3.1. Factores clásicos o convencionales.....	31
1.3.1.1. Estratificación de riesgo cardiovascular.....	39
1.3.2. Factores emergentes de riesgo cardiovascular.....	42
1.3.2.1. Factores psicológicos y enfermedad cardiovascular.....	44
1.3.2.2. Fisiopatogenia de la unión entre factores psicológicos y enfermedad coronaria .....	54
1.3.2.3. Factores psicológicos, inflamación y pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo.....	62
1.3.2.4. Evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de la intervención psicológica.....	63
1.3.2.5. Obesidad y enfermedad coronaria .....	65
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	71
<b>2. 1 Justificación</b> .....	71
<b>2.2 Objetivo general</b> .....	73

<b>2.3. Objetivos específicos</b> .....	73
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	76
<b>3.1. Muestra de estudio</b> .....	76
<b>3.2 Protocolo del estudio</b> .....	77
3.2.1 Variables sociodemográficas, clínicas, antropométricas y bioquímicas .....	78
3.2.2. Variables psicológicas.....	79
3.2.3. Variables de angiografía coronaria: Extensión de la enfermedad coronaria y score BARI .....	83
<b>3.3. Análisis estadístico</b> .....	85
3.3.1. Análisis de asociación entre resiliencia y severidad del síndrome coronario agudo ....	86
3.3.2 Análisis de la asociación entre personalidad tipo “D” y la extensión de la enfermedad coronaria .....	87
3.3.3. Análisis de la asociación entre obesidad y cantidad de miocardio en riesgo .....	89
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	91
<b>4.1. Relación entre factores psicológicos y severidad del SCA</b> .....	91
4.1.1 Características demográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular de la población del estudio.....	91
4.1.2 Asociación entre factores psicológicos negativos y severidad del SCA .....	92
4.1.3 Asociación entre resiliencia y severidad del SCA .....	98
<b>4.2. Estudio sobre la influencia de la obesidad en la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria, cantidad de miocardio en riesgo y la severidad del síndrome coronario agudo.</b> .....	102
4.2.1. Variables demográficas, clínicas y bioquímicas de la subpoblación del estudio sobre la influencia de la obesidad.....	102
4.2.3. Asociación entre obesidad y la extensión de la enfermedad aterosclerótica y cantidad de miocardio en riesgo coronaria .....	105
<b>V. DISCUSIÓN</b> .....	109
<b>VI. LIMITACIONES</b> .....	121

<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>123</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>133</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>165</b>
ANEXO I. Comité Ético.....	166
ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE .....	168
ANEXO HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE EL PACIENTE .....	170
ANEXO IV. ESCALAS Y CUESTIONARIOS.....	171
ANEXO V. ABSTRACTS DE COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES EN REVISTAS JOURNAL CITATION REPORT (JCR).....	189

## **PRESENTACIÓN**

La presente Tesis doctoral surgió como consecuencia de un esfuerzo por aclarar algunos aspectos controvertidos y poco estudiados sobre la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria. Actualmente, la enfermedad coronaria constituye una de las causas fundamentales de morbimortalidad en la sociedad moderna. A pesar de los numerosos esfuerzos por dilucidar los aspectos cruciales de su fisiopatología para, de esta forma mejorar, su prevención y tratamiento, todavía existe un proporción importante de pacientes en los que los factores de riesgo clásicos, o convencionales, no permiten establecer el riesgo cardiovascular de una forma suficientemente precisa.

Estas circunstancias nos llevaron a planear y diseñar el trabajo actual sobre la influencia y fisiopatología de "otros factores de riesgo no convencionales" (también podría decirse que controvertidos), cuyo papel en el desarrollo de la enfermedad coronaria y sus manifestaciones no está del todo aún bien establecido.

La finalidad de la presente tesis no es, pues, otra de que la de contribuir a mejorar la prevención, el tratamiento y la estratificación de riesgo de la población respecto de eventos coronarios.

## **SUMMARY**

Nowadays cardiovascular (CV) diseases are the main cause of death worldwide, and are responsible of approximately 16,7 million deaths per year. The most common forms are: coronary heart disease (CHD), chest pain, heart failure, and stroke. Although the mortality due to some CV diseases has decreased in developed countries, in the last years the prevalence has increased because of the higher expectancy of life and the improvements in treatment and prevention.

Several CV risk scores have been proposed to accurately predict the probability of developing fatal or non fatal cardiovascular events (i.e. Framingham score, SCORE...). These CV scores include a set of “traditional” cardiovascular risk factors, such as: Age, gender, hypertension, smoking, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, renal disease and previous CV disease. However, a high proportion of the population (up to 23 millions of adults in United States) are classified as having moderated risk. Therefore, classical risk factors may not completely explain the entire pathophysiology of CV diseases, and novel risk factors have to be investigated in order to improve the current algorithms to classify the population more accurately.

More than 100 “emergent” CV risk factors have been proposed as a potential improvement in the global CV risk calculation. In this study we aimed to assess the impact of some controversial factors, obesity and psychological factors, in patients suffering an acute coronary syndrome.

There is also a growing body of literature showing that psychological factors play a crucial role in adverse cardiovascular outcomes<sup>65</sup>. To illustrate, methodologically sound epidemiological studies indicated that negative emotions, including stress, and some psychological dimensions, such as negative affectivity (e.g., depression<sup>81</sup>) or type “D” personality<sup>95,96</sup>, contribute to the initiation and progression of CV diseases<sup>81</sup>.

Interestingly, research investigating the effect of positive emotions, cognitions, and personality traits to the initiation and progression of CHD has been notably absent. In addition, the few studies on this issue did not explore possible physiological mechanisms underlying their effect<sup>99</sup>. To illustrate, the tendency to hold optimistic beliefs about the future has been found to be associated with better cardiovascular health in some prospective studies<sup>100</sup>. The effects of optimistic beliefs include lower incidence of CHD and risk of cardiovascular death, and better prognosis following heart surgery<sup>101,102</sup>. Another concept related to CVD that is gaining momentum is resilience— or the capacity to overcome adverse events and to be able to develop oneself successfully despite very adverse circumstances (e.g., death of family members, wars, serious traumas)<sup>103,104,105,106</sup>. Resilience is related to the way individuals cope, overcome, and become positively strengthened by changes and challenges and has been largely studied in younger and older adults<sup>197,108</sup>. Resilient individuals use positive emotions to rebound from stressful experiences quickly and effectively, and find positive meaning in negative circumstances<sup>109</sup>. Resilient individuals have also been found to build supportive social networks that facilitate coping, and to show a faster cardiovascular recovery after negative events<sup>110</sup>. Moreover, resilience was a significant

predictor of posttraumatic growth related to the onset of heart disease, indicating that CHD patients with higher resilience showed more posttraumatic growth than patients with lower resilience<sup>110</sup>. However, there is a dearth of research investigating the effect of resilience on indicators of CVD severity and the physiological mechanisms underlying this effect.

Obesity has reached epidemic proportions both in adults and children in recent years<sup>156-157</sup>, and it has been suggested to have adverse effects on the cardiovascular system<sup>158</sup>. Prospective studies<sup>165,166</sup> have indicated that obesity is an independent risk factor for major coronary artery disease (CAD) events, especially in women. A large 10-year follow up study with more than 527,000 participants aged 50-71 years found a significant association between high body weight during midlife and increased risk of death.

Although the above-mentioned studies showed obesity to be a powerful risk factor for CVD, several recent studies have reported a paradoxical finding, the so-called "obesity paradox". In a systematic review of 40 cohort studies involving 250,000 cardiovascular disease patients, Romero-Corral et al.<sup>168</sup> found that overweight patients (BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) were, paradoxically, at lower risk for total cardiovascular mortality than normal BMI patients. In contrast, patients with severe obesity (BMI  $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup>) were at the highest risk for cardiovascular mortality. In a meta-analysis of patients undergoing both surgical and percutaneous coronary revascularization, Oreopoulos et al<sup>169</sup>. also showed similar results. There is no clear explanation for the

contradictory findings in the literature about the “obesity paradox.” Importantly, most of the research investigating whether is related to the area of myocardium at risk used cardiac computed tomography<sup>171</sup>. This research suggests that BMI is a predictor of the presence, but not severity of CAD. However, coronary angiography is now considered the standard method for assessing injury of coronary arteries. To the best of our knowledge, there is no published research assessing the relationship between BMI and the area of myocardium at risk by using such technique.

In the present cross-sectional study we investigated whether psychological factors or obesity can influence in cardiovascular prognosis in patients with ACS. In particular, we investigated whether any of these factors affect the severity of the coronary event as assessed by the levels of troponin-I and myoglobin-two cardiac enzymes that are released to the vascular system after a myocardial infarction-; or the extension and severity of the underlying coronary artery disease by calculating the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score (BARIs) and number of obstructed coronary arteries in the coronary angiography.

We studied consecutive patients who were referred to coronary angiography for acute myocardial infarction to the Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain). For the purpose of the analysis we established two “cut-off” points during the recruitment. In the “Psychological factor sub-study” the recruitment period was from July 2011 to December 2013. In the “Obesity sub-study” patients were recruited from July to December 2010.

In the “Psychological factors study” 134 patients were finally included. No association was found between anxiety, depression or stress levels and severity of the coronary event or the extension/severity of the underlying coronary artery disease. Only depression showed a negative correlation with troponin I ( $r = -.21$ ;  $p = 0.033$ ), however, no association was found with myoglobin and results were not consistent with other depression tests (HADS-Depression). Patients with larger scores in the Denollet Type D personality questionnaire (i.e., patients with more psychological distress) showed higher triglyceride levels, thrombocytes, urea concentration, and more obstructed arteries and stent implants. Type D personality was also marginally related to larger waist/hip ratios, less HDL cholesterol, and larger creatinine concentrations. Results of multiple regression analyses were consistent with these findings. Type D personality was associated with triglyceride levels, urea concentration, obstructed arteries, and stent implants. Adding Type D personality to the regression analyses increased model fit for all the variables. Regression analyses also showed that Type D personality tended to be associated with HDL cholesterol, thrombocyte count, and creatinine concentration. Again, adding Type D personality to the model increased model fit for all the variables. Finally, Type D personality was not significantly associated with a larger waist/hip ratio.

Regarding positive psychological factors, a logistic regression analyses showed that RS self-efficacy was related to severity of ACS (troponin-I,  $r = -.21$ ,  $p = .02$ , and myoglobine,  $r = -.17$ ,  $p = .05$ ) and WBC count ( $r = -.19$ ,  $p = .03$ ). When WBC count was included as a mediator in the regression analysis, the relationship between RS self-

efficacy and troponin-I remained significant ( $c'$  path=  $-1.72$ ,  $p=.017$ ). The relationship between RS self-efficacy and WBC count (a) and between WBC count and troponin-I (b) was also significant ( $a= -.36$ ,  $p=.04$ ,  $b=2.28$ ,  $p<.001$ ). Both the total (estimated effect=  $-2.53$ ,  $p=.001$ ) and indirect effects (Bootstrap estimated effect:  $-.80$ , 95% CI [ $-1.81$ ,  $-.12$ ]) of RS self-efficacy on troponin-I were significant. In addition, our analysis showed that WBC count act as a mediator rather than as a moderator of the relationship between RS self-efficacy and troponin-I,  $F(1,122)=0.689$ ,  $p>.41$ . Finally, when WBC count was included as a mediator in the regression analysis, the relationship between RS self-efficacy and myoglobin was not significant ( $c'$  path=  $-.29$ ,  $p=.52$ ; see Figure 2). In contrast, the relationship between RS self-efficacy and leukocytes (a) and between leukocytes and troponin-I (b) were significant ( $a= -.35$ ,  $p=.038$ ,  $b=1.42$ ,  $p<.001$ ). The total (estimate effect=  $-.79$ ,  $p=.04$ ) and indirect effects of RS self-efficacy on myoglobin (Bootstrap estimated effect:  $-.50$  95%CI [ $-1.07$ ,  $-.08$ ]) were significant. Again, our analysis showed that WBC count acts as a mediator rather than as a moderator of the relationship between RS self-efficacy and myoglobin,  $F(1,122)=.74$ ,  $p=.39$ .

116 patients were included in the "Obesity sub-study". The simultaneous multiple linear regression analysis performed on the whole data set showed that BARIsC was significantly associated with Body Mass Index (BMI) ( $\beta= 0.22$ ,  $p < 0.02$ ). The whole set of predictors accounted for 23% of the variability in BARIsC,  $F(9, 106) = 3.51$ ,  $p = .001$ . The association between BMI and BARIsC remained significant after partialling out the effect of the remaining predictors,  $r_{\text{partial}} = 0.23$ ,  $p < 0.02$ . The simultaneous

multiple linear regression performed on the group of 94 overweight/obese patients showed that BMI and age were significantly associated with BARI ( $\beta = 0.28$ ,  $p < 0.01$ ,  $\beta = 0.26$ ,  $p < 0.02$ , respectively). The whole set of predictors accounted for the 23.5% of the variability in BARIsc ( $F(9, 84) = 2.87$ ,  $p < 0.01$ ). The BARI-BMI partial correlation was also significant,  $r_{\text{partial}} = 0.29$ ,  $p < 0.01$ . In contrast, when the same lineal model was applied to normal BMI patients ( $n = 22$ ), diabetes mellitus was significantly associated with BARI ( $\beta = 0.60$ ,  $p < 0.01$ ), and smoking was only marginally associated with BARI ( $\beta = -0.42$ ,  $p = 0.06$ ). No other independent variable was associated with BARIsc, especially BMI ( $\beta = 0.08$ ,  $p = 0.71$ ). The whole model accounted for 69.8% of the variability of BARIsc ( $F(9, 12) = 3.08$ ,  $p < 0.04$ ).

In summary, this Doctoral Thesis demonstrates that patients with Type D personality have a more severe underlying coronary artery disease than non-Type D personality patients, as indicated by the number of obstructed arteries and stent implants. Most importantly, these patients also had worse biomarker profiles, which partially explained their worse CV status. Moreover, this research suggests that resilience might decrease the size of the myocardial infarction in patients with ACS by affecting the inflammatory response. Thus, inflammation is a plausible mechanism affecting the influence that this psychological factor has on the prognosis after an acute coronary event.

Besides, for the first time to the best of our knowledge this study demonstrates that obesity, as defined by BMI  $>25$  kg/cm<sup>2</sup>, is independently and significantly

associated with the amount of myocardium at risk in patients with a first episode of ACS, even after adjusting for traditional CV risk factors. Of interest, the relationship between BMI and myocardium at risk was significant in overweight and obese patients but not in patients with a BMI within normal ranges. Our results are in contrast with previous clinical studies supporting the “obesity paradox” and agree with recent studies suggesting that obesity is related to worse prognosis in AMI patients.

## ABREVIATURAS/ABREVIATIONS

ACS = Acute coronary syndrome

AI = Angina inestable

AMI = Acute myocardial infarction

BARisc= Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score / Puntuación de la investigación de revascularización por injerto y angioplastia

BDI = Beck Depression Inventory/Inventario de depresión Beck

BMI=Body mass Index

CAD = Coronary artery disease

CV= Cardiovascular

CVD = Cardiovascular disease

EAC = Enfermedad arterial coronaria

ECG = Electrocardiograma

ECV = Enfermedades cardiovasculares

ENOS = Endothelial nitric oxide syntetase / NO sintetasa endotelial

FGF = Fibroblast derived growth factor

FRCV = Factores de riesgo cardiovascular

HDL = High density lipoprotein/Lipoproteínas de alta densidad

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale / Escala de ansiedad y depresión hospitalaria

HTA = Hipertensión arterial

IAM = Infarto agudo de miocardio

IAMSEST = Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST

ICP = Intervención coronaria percutánea

IMC = Índice de masa corporal

LDL = Low density lipoprotein / Lipoproteínas de baja densidad

LDLOX = LDL oxidada

NA = Negative affectivity /Afectividad negativa

PDGF = Platelet derived growth factor

PSGL-1 = ligando-1 de la glicoproteína de la P-selectina

RLOX = Moléculas con radicales libres de O<sub>2</sub>

RS = Resilience /Resiliencia

SCA = Síndrome coronario agudo

SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación de ST

SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

SRRS = Social Readjustment Rating Scale / Escala de puntuación de adaptación social

SI =/Social inhibition/ Inhibición social

SRAA = Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SFR = Score de riesgo Framingham

TA = Tensión arterial

VEFG = Vascular endothelial growth factor

VLDL = Very low density lipoprotein /Lipoproteínas de muy baja densidad

WBC = White blood cell

## **Capítulo I**

### **INTRODUCCIÓN**

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y enfermedad coronaria**

En los primeros años del presente siglo las enfermedades cardiovasculares (ECV) han producido casi la mitad de las muertes en los países desarrollados (el 25% en los países en vías de desarrollo)<sup>1</sup>. Actualmente, las ECV son la principal causa de muerte en el mundo y son responsables de aproximadamente 16,7 millones de muertes al año. La mayoría de esas muertes se deben a infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Desafortunadamente, se espera que en los próximos años las enfermedades cardiovasculares se conviertan en la primera causa de mortalidad global en el mundo, y se prevé que en 2020 provoquen 25 millones de muertes por año, y que la cardiopatía isquémica (CI) supere a las enfermedades infecciosas como primera causa mundial de muerte y discapacidad. No obstante, la mayor carga de las ECV es atribuible no tanto a la mortalidad, sino a eventos cardiovasculares no fatales y sus consecuencias a largo plazo<sup>2</sup>. Las ECV son la primera causa de mortalidad en hombres europeos de menos de 65 años y la segunda en las mujeres del mismo grupo de edad. En EEUU son responsables de un 38% de todas las muertes, estimándose que casi la mitad de los varones y un tercio de las mujeres de mediana edad sufrirán alguna manifestación de cardiopatía isquémica<sup>3</sup>. Ya en nuestro entorno, se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa alrededor unos 4 millones de fallecimientos en el continente europeo y 1,9 millones en el conjunto de

países de la Unión Europea, la mayor parte por enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>3</sup>, lo que supone un 47% de todas las muertes en Europa y el 40% de la Unión Europea<sup>4</sup>.

Aunque la mortalidad por algunas ECV ha mostrado una tendencia decreciente en los países desarrollados, su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, entre otras razones debido al aumento de la esperanza de vida de la población y las mejoras en su tratamiento y su prevención<sup>5</sup>. No solo el envejecimiento progresivo de la población, sino también la inmigración, hacen suponer que el número absoluto de episodios coronarios y, por lo tanto, la prevalencia de EAC no disminuirán o incluso aumentarán en un futuro próximo. Mientras tanto, la globalización de la dieta occidental y el sedentarismo influye decisivamente en el progresivo aumento de la incidencia de EAC en los países en desarrollo, aunque se observa una variabilidad importante entre ellos. Por lo tanto, si bien la tasa de mortalidad por EAC ha ido disminuyendo en las últimas cuatro décadas en nuestro entorno, sigue causando la mayoría de las muertes en ciertos grupos sociales.

El síndrome coronario agudo (SCA) es la forma clínica más trascendente de la EAC por su alta frecuencia y por sus graves consecuencias: alta mortalidad, capacidad de producir altos grados de discapacidad y el gran impacto económico-sanitario<sup>227</sup>. En todo caso, se ha observado un descenso progresivo de la mortalidad en el que han influido tanto los tratamientos del síndrome coronario agudo en fase aguda como las medidas de prevención<sup>7</sup>. Degano et al<sup>8</sup>, calculó que se habrían producido en España

115.752 SCA en 2013 con una mortalidad a los 28 días del 34% incluyendo la fase prehospitalaria y su estimación para 2021 es que se producirán 109.772 SCA.

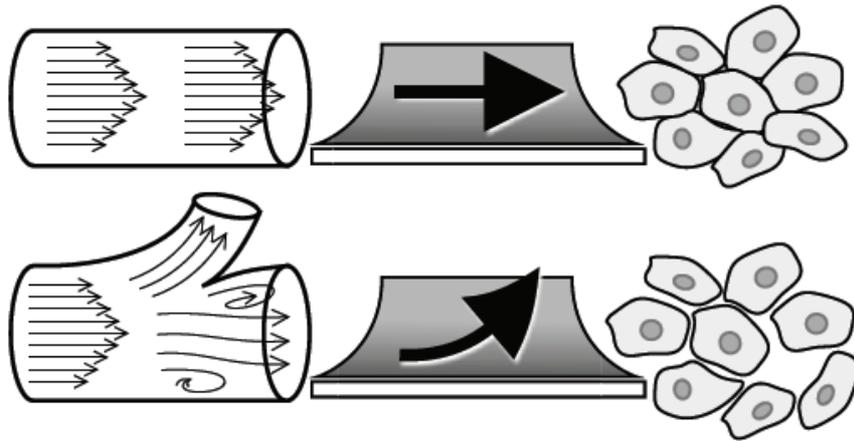
## **2. Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica coronaria**

### **2.1. Fisiopatología del proceso de aterosclerosis e inestabilización de placa aterosclerótica**

La causa principal e inmediata de la enfermedad coronaria y de sus manifestaciones clínicas es la aterosclerosis. Investigaciones recientes indican que la inflamación desempeña un papel central en el inicio y progresión de las lesiones ateroscleróticas, así como en el desarrollo de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA). La aterosclerosis no es sólo una enfermedad en sí misma, sino un proceso que constituye el principal elemento contribuyente al desarrollo de la patología de los infartos de miocardio y cerebral, y de la arteriopatía periférica con la posible aparición de gangrena y pérdida de función de las extremidades. Hasta hace aproximadamente tres décadas se consideraba que la aterosclerosis era una enfermedad degenerativa, inevitable, irreversible y ligada al envejecimiento, pero actualmente se interpreta como un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias elásticas grandes y medianas y a las arterias musculares de determinados territorios<sup>9</sup>. Éste es un proceso tratable, la progresión de las lesiones se puede estabilizar y la modificación de los factores de riesgo puede producir sustanciales beneficios clínicos<sup>9</sup>

La enfermedad se desarrolla de manera intermitente en el espacio y en el tiempo. Es probable que el crecimiento de las placas arterioscleróticas sea discontinuo, con periodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución. Las manifestaciones clínicas pueden ser de naturaleza crónica, como ocurre con la angina de esfuerzo estable y la claudicación intermitente, o resultado de episodios agudos secundarios a la rotura de la placa con superposición de un fenómeno trombótico, dando lugar a síndromes coronarios agudos, accidentes cerebrovasculares o muerte súbita.

Un factor fundamental en la hidrodinámica vascular es la fuerza de cizalla (shear stress) que ejerce el flujo turbulento de la sangre en determinados lugares del árbol arterial. En las bifurcaciones y tras curvas pronunciadas (Figura 1) se forman turbulencias que tienden a arrancar las células intimaes, la llamada desendotelización de la pared vascular, que ocurre con escasa frecuencia pero siempre altera el contacto entre células.



**Figura 1. Hidrodinámica vascular y fuerza de cizalla (shear stress).**

Como consecuencia, el sistema de mensajería paracrino, que establece el enlace entre células y es fundamental para el desarrollo de la función endotelial, se ve distorsionado. Se pone en marcha así una compleja serie de mecanismos, como una reacción intimo-subintimal de reparación que aumenta el grosor de la pared cerca de la turbulencia. Este y otros mecanismos (disminución de producción de óxido nítrico...) provocan una alteración de la función normal del endotelio (disfunción endotelial), que será parte fundamental en el proceso biopatológico de la ateromatosis.

La presión arterial forma parte de los componentes físicos intravasculares. Por ello, la hipertensión arterial (HTA) es un elemento patogénico endotelial, no sólo por fuerzas de cizalla o tensión parietal, sino también por interferencia de sustancias que forman parte de la cascada biopatológica de la misma HTA.

La pared vascular y el endotelio que la tapiza están encargados de contener las fuerzas hidrodinámicas. Las células del endotelio se disponen conforme al flujo

laminar, por lo que, ante un flujo no laminar su disposición es desorganizada, dificultando el buen contacto entre las mismas<sup>10</sup>. Además, el endotelio es una barrera selectiva para regular el paso de sustancias y partículas de la sangre a su través, así como la adhesión a la pared de sustancias partículas y células, la agregación plaquetaria, la trombosis y la fibrinólisis. El tono vascular y la hipertrofia o proliferación de células en la pared vascular están también regulados en buena parte por el endotelio<sup>10</sup>.

La unión de las células endoteliales es fundamental porque es la barrera básica entre el medio vascular y extravascular. El colesterol es uno de los principales constituyentes de la placa aterosclerótica y probablemente el condicionante del proceso inflamatorio siendo un cofactor nuclear en el inicio del mismo. Como se ha explicado, la cizalla y tensión parietal afectan a la unión intercelular; pero también la presencia de un LDL plasmático elevado<sup>10</sup>, y procesos de la cascada de la coagulación vía trombina, por alterar la entrada de calcio en la célula endotelial. El calcio estimula la contracción, lo que contribuye también el mal contacto intercelular. Todo ello aumenta la permeabilidad y provoca disfunción endotelial.

El procedimiento biológico diseñado para la reparación vascular de las alteraciones que induce la hidrodinámica sanguínea se vuelve contra la misma pared cuando está mantenido por terceros factores. Las células endoteliales al desconectar sus desmosomas vecinas evierten y muestran las proteínas de adhesión como receptores de enlace, que se comportan como quimioattractores. Igualmente las

células endoteliales expresan en su superficie proteínas quimiotácticas (moléculas de adhesión) que intentan atraer a otras células para colaborar en el proceso reparativo. Esas moléculas reducen la disponibilidad de óxido nítrico (NO) ambiental, entre otras causas por una regulación a la baja de la NO sintetasa endotelial (ENOS).

Las partículas de colesterol LDL penetran en la región subendotelial, valiéndose del endotelio alterado, donde pueden oxidarse gracias a la presencia de moléculas reactivas de oxígeno (moléculas con radicales libres de O<sub>2</sub>, RLOX). En la HTA la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) facilita también la presencia de RLOX. Los RLOX oxidan sustancias en su proximidad, las LDL entre otras<sup>11</sup>. De esa forma aparece en el subendotelio LDL oxidada (LDLOX) que es un fuerte factor inductor de inflamación, y además regula también a la baja la ENOS.

La reacción a la cizalla-tensión atrae células reparadoras de estirpe plaquetaria y monocitaria. Las plaquetas se agarran a la matriz fibrosa de la superficie desendotelizada y entre sí con fibrinógeno, creando un trombo plaquetar reparador. Los monocitos en la corriente sanguínea, cuya velocidad es menor conforme están más cerca de las paredes rodando por su superficie, se fijan a las moléculas de adhesión, y se interiorizan al espacio subendotelial, con la misión de colaborar en la reparación.

En ese ambiente subendotelial se inicia un proceso inflamatorio transformando monocitos en macrófagos, que se encuentran con partículas de LDLOX, y proceden a su fagocitosis para eliminarlas. El LDLOX del subendotelio reacciona con la matriz fibrosa prolongando su depósito local, y siendo muy aterogénico provoca reducción de

la actividad de la NO sintetasa endotelial y aumento de moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias.

Los macrófagos se van cargando progresivamente de colesterol oxidado, que es difícil de transformar en otra cosa, por lo que se acumula y llega a ocupar buena parte del citoplasma del macrófago. Al microscopio se observa como una célula espumosa, en la que las gotas de lípido forman vacuolas que simulan las pompas de la espuma, y en ocasiones el colesterol cristaliza (algo que ya fue descrito por Anitschkov<sup>12</sup>). El incremento de la acumulación lipídica facilita que el macrófago pueda tender a la apoptosis. Si eso ocurre, libera el colesterol otra vez al espacio subendotelial, que sigue siendo irritante, entreteniéndolo el proceso inflamatorio.

El macrófago expresa en su superficie (y también libera cuando sufre apoptosis) sustancias inflamatorias, metaloproteasas y otras citocinas que mantienen el proceso inflamatorio. Si se mantiene el flujo de LDL cargadas de colesterol desde el plasma, el proceso tesaurismótico se establece, y el inflamatorio consecuente también. La resultante es una acumulación de colesterol embebido en la matriz fibrosa subendotelial y en macrófagos espumosos en igual territorio. Esa isla de grasa (núcleo lipídico) está infiltrada y envuelta en una capa de tejido inflamatorio, que hacia el exterior de la arteria limita con la membrana basal entre subendotelio y lámina media, y hacia el interior con la capa celular endotelial disfuncional.

Esta llamada lesión ateromatosa es altamente inestable, porque los procesos proteolíticos de la inflamación hacen que la superficie hacia el interior del vaso sea

friable y propensa a romperse por las fuerzas de cizalla del flujo sanguíneo. La ruptura hacia el interior del vaso expone la lámina inflamatoria altamente trombogénica a la corriente sanguínea. Sobre ella rápidamente se depositan plaquetas atraídas por las moléculas quimiotácticas y por la fibra desnuda. Los agregados de plaquetas pronto crecen y forman un trombo fresco que puede o no ocluir el vaso, aunque teleológicamente estuviera dirigido a proteger esa superficie cruenta. Clínicamente sería un episodio de síndrome coronario agudo. Si dicho trombo llega a ocluir completamente la luz del vaso clínicamente se suele manifestar como un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) en el electrocardiograma (ECG) de superficie, de lo contrario se tratará de un Síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST)

Por otra parte el mantenimiento del proceso inflamatorio hacia el exterior del vaso contacta con la lámina basal y las proteasas en ese microambiente la rompen. Los factores de crecimiento (Vascular endothelial growth factor, VEGF; fibroblast derived growth factor, FGF ; y platelet derived growth factor, PDGF) que han aparecido a consecuencia del proceso inflamatorio estimulan la migración, proliferación y transformación blástica de las células madre. De igual forma facilitan la invasión de pequeños vasos sanguíneos neoformados (neoangiogénesis) desde la capa media muscular. Esos neovasos y la migración y proliferación de los fibroblastos, que invadiría la región rica en colesterol de la lesión, van a estabilizar la lesión al hacer que la coraza que protege el núcleo se haga resistente a fuerzas hidrodinámicas intravasculares. En este caso, hablaríamos de una lesión estable.

Aparte de aportar fibras, la entrada de neovasos ayudaría a la eliminación de colesterol por colaborar al transporte reverso del mismo. Es necesario que las partículas de apo A-I o apo-E de las HDL listas para cargarse de colesterol alcancen la intimidad de la lesión, y ésta es una forma de hacerlo. El papel de las HDL es complejo y aún no del todo bien comprendido. Como es un transportador reverso de colesterol se lo relaciona de forma habitual con la eliminación de colesterol de la lesión para ser transportado al hígado y eliminado. Sin embargo, es cierto que es también un transportador directo de otras sustancias, algunas de ellas implicadas en el proceso inflamatorio.

Los triglicéridos (TG) aparentemente no están como tales implicados en las lesiones ateromatosas. Sin embargo, cuando existe más TG en plasma, como ocurre en el síndrome metabólico, las partículas de LDL son de menor tamaño y mayor densidad (LDLsd), lo que hace sea más fácil que pasen a subendotelio y son más susceptibles de ser oxidadas. Otras partículas transportadoras de lípidos pueden penetrar en el subendotelio además de las LDL<sup>13</sup>, entre ellas las VLDL, las residuales de quilomicrones y las mismas VLDL. Todas ellas son agregados complejos ricos en TG. Pero no se ha demostrado que los TG cotransportados por esas partículas participen en la expresión de metaloproteasas (o citokinas) en la íntima de la pared vascular, como sí parece ser que ocurre en otros territorios del organismo, en los que los TG acumulados por las células para su uso como base energética, si están en exceso, alteran los mecanismos homeostáticos de la célula que los contiene (tejido adiposo o miocardiocitos).

Las paredes de las arterias no son los únicos lugares que se ven afectados por los factores de riesgo, entre los que la dislipemia juega un papel clave. Dentro de las ECV se incluyen tanto la enfermedad coronaria, como la arteriopatía periférica, la enfermedad cerebrovascular y carotídea y la enfermedad aórtica, tanto como aterosclerosis o como aneurisma aórtico. Se ha postulado que la enfermedad aórtica valvular no es solamente dependiente de la edad sino que también es dependiente de la presencia de factores de riesgo. Estudios directos o epidemiológicos, aunque escasos, sugieren que el colesterol tiene cierta relación, aunque no muy estrecha<sup>14</sup>, con el desarrollo de la valvulopatía aórtica. La concentración de Lp(a) o de HDLc estaría más relacionada con la enfermedad valvular aórtica que el mismo LDLc. En todo caso, los estudios de intervención no parecen haber tenido mucho éxito, por lo que el concepto cartesiano causal no se cumple, si acaso la dislipemia sería un marcador de riesgo para desarrollar la enfermedad, no un factor cocausal<sup>15</sup>.

## **2.2. Fisiopatología y clínica de la Angina estable**

La aterosclerosis es una enfermedad crónica inmunoinflamatoria y multifocal de las arterias de mediano y gran calibre, impulsada principalmente por el acúmulo de lípidos. Comienza a desarrollarse en épocas tempranas de la vida y progresa con el paso del tiempo, pero su velocidad de progresión es impredecible y varía considerablemente según los individuos. Para cada nivel de exposición a un factor de riesgo determinado existe una variabilidad sustancial en el grado de aterosclerosis que desarrolla, probablemente porque la susceptibilidad individual a ella y sus factores de riesgo es muy diferente. Sin embargo, incluso en individuos vulnerables suele ser

necesario que trascurren varias décadas para que se desarrollen placas obstructivas o propensas a trombosis.

La isquemia miocárdica está causada por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y su demanda metabólica<sup>16</sup>. La angina de pecho es la manifestación clínica más frecuente de la isquemia miocárdica. La angina se describe típicamente como molestia o dolor opresivo en el centro del pecho que se puede irradiar a la mandíbula, hombros, espalda y brazos, frecuentemente el izquierdo. Generalmente está desencadenado por esfuerzo o estrés emocional y se alivia con reposo o la utilización de nitroglicerina sublingual<sup>17</sup>.

### **2.3. Fisiopatología y clínica del síndrome coronario agudo**

Sobre este proceso aterosclerótico, fijo y hasta el momento difícilmente reversible, que causa el estrechamiento gradual de la luz arterial de manera lenta, se añade un proceso dinámico descrito anteriormente que causa la oclusión coronaria aguda (trombosis). Dicha oclusión, en ausencia de colateralidad, produce una disminución brusca y crítica del flujo sanguíneo dando lugar al denominado síndrome coronario agudo (SCA). El evento inicial, en la gran mayoría de casos de SCA, es la ruptura o fisura de una placa aterosclerótica intracoronaria. La ruptura de la fina capa fibrosa expone la matriz subendotelial subyacente a los diferentes elementos sanguíneos circulantes dando lugar a la activación plaquetaria, a la generación de trombina y a la formación de un trombo intracoronario<sup>18,19</sup>. Cuando este trombo es completamente oclusivo se manifiesta en el electrocardiograma en forma de elevación

del segmento ST, siendo necesaria la aparición de elevación de ST en dos derivaciones contiguas para ser catalogado de SCACEST. La obstrucción intracoronaria completa produce una interrupción del flujo sanguíneo con el resultante desequilibrio entre suministro y demanda de oxígeno. Si este desequilibrio es intenso y persistente surge la necrosis miocárdica produciéndose elevación de los marcadores de daño miocárdico, y dando como resultado en muchos de ellos la aparición de ondas Q. Unos de los marcadores de daño miocárdico más utilizados en la actualidad son las enzimas miocárdicas mioglobina y troponina. Ambos son enzimas que participan en el proceso de contracción miocárdica y se encuentran en el interior del miocardiocito. Ante la muerte del mismo se produce su liberación al exterior, pudiendo determinarse su concentración en el torrente sanguíneo, describiendo por lo general una curva típica con ascenso, pico y descenso que permite estimar el momento y magnitud del evento coronario agudo. Según las últimas Guías de la Sociedad Europea, es necesario para considerar la existencia de infarto agudo de miocardio espontáneo o tipo 1 que la elevación de Troponina sea por encima de percentil 99 del límite superior de referencia<sup>20</sup>. Fenómenos de vasoconstricción y microembolización distal pueden contribuir a la reducción del flujo coronario local. Este tipo de SCA se ha relacionado en general con un peor pronóstico a corto plazo.

En ocasiones la obstrucción coronaria resultante de la inestabilización de la placa conduce a una obstrucción crítica pero no completa del flujo coronario que no provoca elevación del segmento ST, dando lugar a un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), que en general, cuenta con un peor pronóstico a medio plazo. Dicho

SCA, en función de la intensidad de isquemia ocasionada, podrá condicionar elevación de marcadores de daño miocárdico (Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST, IAMSEST) y no (Angina inestable, AI).

El riesgo de ruptura de una placa depende de su composición y vulnerabilidad y del grado de estenosis<sup>21</sup>. Aproximadamente, un 75% de los trombos se encuentran en placas que generan una estenosis ligera o moderada. Una estenosis pronunciada de desarrollo lento en las arterias coronarias epicárdicas puede progresar hasta la oclusión completa pero no suele precipitar un IAM, probablemente por el desarrollo de una abundante red de circulación colateral. Las placas ateroscleróticas con tendencia a la ruptura tienen un gran centro lipídico y una fina capa de cobertura fibrosa. Además abundan las metaloproteasas elaboradas por macrófagos y mastocitos, que se encuentran en grandes concentraciones en las erosiones ateromatosas y en la zona de ruptura<sup>18</sup>.

Además de los aspectos estructurales de las placas de alto riesgo, la tensión provocada por el flujo sanguíneo intraluminal, el tono vasomotor coronario, la taquicardia y la rotura de los vasos nutricios pueden combinarse y contribuir a la rotura de la placa<sup>19</sup>. Se ha demostrado que la inflamación desempeña un papel importante en la inestabilización de la placa y por consiguiente en la patogénesis de los síndromes coronarios agudos<sup>22,23,24</sup>.

Existe una variación circadiana del SCA, que se presenta con mayor incidencia en las primeras horas de la mañana, sobre todo en periodos invernales. Este fenómeno

se puede explicar por la combinación de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica (incremento del tono vasomotor y de la presión arterial), hipercoagulabilidad e hiperreactividad plaquetaria que existen en estos momentos. Las actividades relacionadas con incremento de la estimulación simpática y vasoconstricción (como el ejercicio físico y el estrés ) también pueden desencadenar rotura de la placa y trombosis intracoronaria<sup>25</sup>.

Como ya se ha comentado, la trombosis coronaria puede producir una disminución brusca y crítica del flujo sanguíneo que conduce a isquemia miocárdica. Una vez establecida la isquemia miocárdica, la muerte celular no es inmediata sino que deben pasar al menos 20 minutos de isquemia severa para que ocurra. La necrosis progresa desde el subendocardio al subepicardio a lo largo del tiempo. La necrosis miocárdica de todas las células en riesgo requiere al menos de 2 a 4 horas, dependiente de si existe o no circulación colateral, de si la oclusión coronaria es persistente o intermitente, de la sensibilidad de los miocitos a la isquemia, del precondicionamiento y, finalmente de las demandas individuales de oxígeno y de otros nutrientes por parte de los miocitos.

### **3. Factores de riesgo cardiovascular**

#### **3.1. Factores clásicos o convencionales**

Las ECV tienen un origen multifactorial, pero destacan una serie de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), cuya influencia es relativamente bien conocida

actualmente<sup>26</sup>. La epidemiología de las ECV debe abarcar tanto la prevalencia, al tratarse de enfermedades crónicas, como la incidencia, especialmente importante debido a las mejoras en la prevención primaria, como por ejemplo el control de los FRCV<sup>27</sup>, para confirmar si, además de la mortalidad, disminuye su incidencia.

Los tres principales factores determinantes de muerte en los países industrializados son la hipertensión, el tabaquismo y la hipercolesterolemia; y una tendencia similar está surgiendo incluso en países en desarrollo económico. En general, la prevalencia de la obesidad y la hipercolesterolemia han demostrado tener una correlación significativa con el producto interior bruto.

Dawber introdujo en 1966 el concepto “factor de riesgo”, que se refiere a las características que han demostrado estar fuertemente ligadas con el desarrollo de EAC, a decir la hipercolesterolemia, la hipertensión, el sobrepeso, el sedentarismo, el tabaquismo y la diabetes. En base a esto, se elaboró la llamada Carta Europea sobre Salud Cardiovascular en el Parlamento Europeo en junio de 2007<sup>28</sup>. Refrendada por la mayoría de los estados miembros de la UE, esta declaración pública sobre la salud define las características esenciales de una población sana, que son:

- No fumar.
- Actividad física adecuada: como mínimo 30 min 5 días a la semana.
- Hábitos alimentarios saludables.
- Evitar el sobrepeso.
- Presión arterial < 140/90 mmHg.

- Colesterol < 5 mmol/l (190 mg/dl).
- Metabolismo normal de la glucosa.
- Evitar el estrés excesivo.

A continuación se detallan estos factores:

#### *A) Tabaquismo*

El tabaco es el responsable del 50% de todas las muertes evitables de los fumadores, de las cuales la mitad son debidas a ECV: EAC, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica y aneurisma de aorta abdominal. El riesgo asociado con él se encuentra fundamentalmente relacionado con la cantidad de consumo diario sin presentar niveles mínimos para sus efectos deletéreos <sup>29</sup>. Los mecanismos a través de los cuales el tabaco aumenta el riesgo ateroesclerótico no son completamente conocidos, pero lo cierto es que aumenta tanto el riesgo de desarrollo de aterosclerosis como de fenómenos trombóticos. Radicales libres presentes en el humo inhalado producen una oxidación del LDL plasmático que a su vez desencadena un proceso inflamatorio en la íntima de las arterias través de la estimulación de la adhesión de monocitos a las paredes de los vasos, dando lugar al proceso ateroesclerótico <sup>30</sup>. Al cesar en el hábito tabáquico los efectos adversos sobre la hemostasis e inestabilidad de placa ocurren en poco tiempo<sup>31</sup>, pero la formación de placa continua durante un tiempo mayor con lo que no se llegaría a reducir el riesgo hasta los niveles de alguien que nunca haya sido fumador.

#### *B) Hipertensión*

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo cardiovascular mayor de EAC, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal y fibrilación auricular<sup>32</sup>. Los pacientes con HTA en muchos ocasiones presentan otros FRCV (diabetes, resistencia a la insulina, o dislipemia) y afectación de órganos diana. Debido a la interacción de estos FRCV, el riesgo general de los pacientes con HTA aumenta aunque la elevación de TA sea solo ligera o moderada.

La Sociedad Europea de Cardiología divide los grados de HTA según se describen en la Tabla 1<sup>33</sup>. Se recomiendan intervenciones en el estilo de vida en pacientes con elevaciones ligeras de TA, incluyendo control de peso, restricción de sodio a <5g/día, consumo de alcohol <20g/día en hombres y <10g/día en mujeres, actividad física regular, dieta rica en frutas y vegetales y baja en grasas y colesterol, así como evitar el hábito tabáquico. El principal beneficio de la terapia antihipertensiva es debido a la disminución de TA *per se*, independientemente del fármaco empleado.

**Tabla 1.** Grados de Hipertensión arterial según la Sociedad Europea de Cardiología<sup>33</sup>

Categoría	TA sistólica (mm Hg)		TA diastólica (mm Hg)
Optima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	>180	y/o	>110
HTA sistólica aislada	>140	y	<90

Nota: HTA = Hipertensión arterial; TA = Tensión arterial. Los niveles de TA hacen referencia a la TA en pacientes sin tratamiento

### C) Diabetes mellitus

Las ECV son la primera causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. Un control agresivo de la tensión arterial y una bajada de los niveles de colesterol con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. Existen, además, datos concluyentes de que la mejora del control glucémico reduce de forma significativa el desarrollo de las complicaciones diabéticas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Mientras que existen datos que establecen la relación entre niveles elevados de glucemia y eventos cardiovasculares, hasta hace poco existía poca evidencia que mostrase que tratar de forma específica los niveles de glucemia pudiera reducir la frecuencia de eventos cardiovasculares. En la actualidad se recomiendan niveles objetivo de HbA1c de <7%.

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes que se presentan con infarto agudo de miocardio (IAM) tiene diabetes o al menos intolerancia hidrocarbonada. La presencia de diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente predictor de mortalidad en pacientes con IAM. En general, dichos pacientes suelen ser mayores, más frecuentemente mujeres, tienen mayor comorbilidad, suelen presentarse con síntomas atípicos y son más proclives a desarrollar complicaciones como insuficiencia cardíaca o sangrado<sup>34,35</sup>

#### *D) Dislipemia*

Diversos estudios patogénicos y genéticos, así como observacionales e intervencionistas han establecido el papel crucial de las dislipemias, especialmente la hipercolesterolemia, en el desarrollo de ECV. En plasma, los lípidos como el colesterol y triglicéridos están sujetos a diversas proteínas (apoproteínas) para formar lipoproteínas. EL Colesterol HDL (High density lipoprotein) cuenta con propiedades antiaterogénica. Sin embargo, el colesterol LDL (Low density lipoprotein), particularmente cuando se encuentra en forma de partículas pequeñas y densas, es aterogénico . Los quilomicrones y VLDL (Very low density lipoprotein) no son aterogénicos, pero en altas concentraciones, estas partículas ricas en triglicéridos pueden producir pancreatitis.

En todos los pacientes con SCA se debe de iniciar un tratamiento con estatinas a altas dosis tan pronto como sea posible y mientras que el paciente se encuentre en el hospital, intentando alcanzar niveles de LDL <70mg/dL, realizándose una nueva determinación 4-6 semanas después para su comprobación<sup>36</sup>

#### *E) Nutrición*

Los hábitos dietéticos influyen en el riesgo cardiovascular, tanto por su efecto en otros FRCV como el colesterol sérico, TA, peso y diabetes, o como elemento independientemente de dichos factores. La mayor parte de la evidencia de la relación entre nutrición y ECV se basa en estudios observacionales.

En general, una dieta sana debería presentar las siguientes características según la Sociedad Europea de Cardiología<sup>37</sup>

- Los ácidos grasos saturados deben de representar menos del 10% de la ingesta calórica, y deben de ser remplazados por ácidos grasos poliinsaturados
- Ácidos grasos trans-insaturados: Cuanto menos mejor, preferentemente sin ingerirlos a través de comida procesada, y representando menos del 1% de la energía cuando su origen sea natural.
- Menos de 5g de sal al día
- 200g de fruta al día (2-3 piezas)
- 200g de vegetales al día (2-3 piezas)
- Pescado al menos 3 veces a la semana, uno de los cuales sea pescado graso.
- El consumo de bebidas alcohólicas debe limitarse a 2 vasos al día (20g/día de alcohol) en hombres y un vaso al día (10g/día de alcohol) en mujeres.

Ciertos patrones alimenticios como la dieta Mediterránea o japonesa parecen presentar beneficios a nivel cardiovascular (Ver Figura 2<sup>38</sup>)

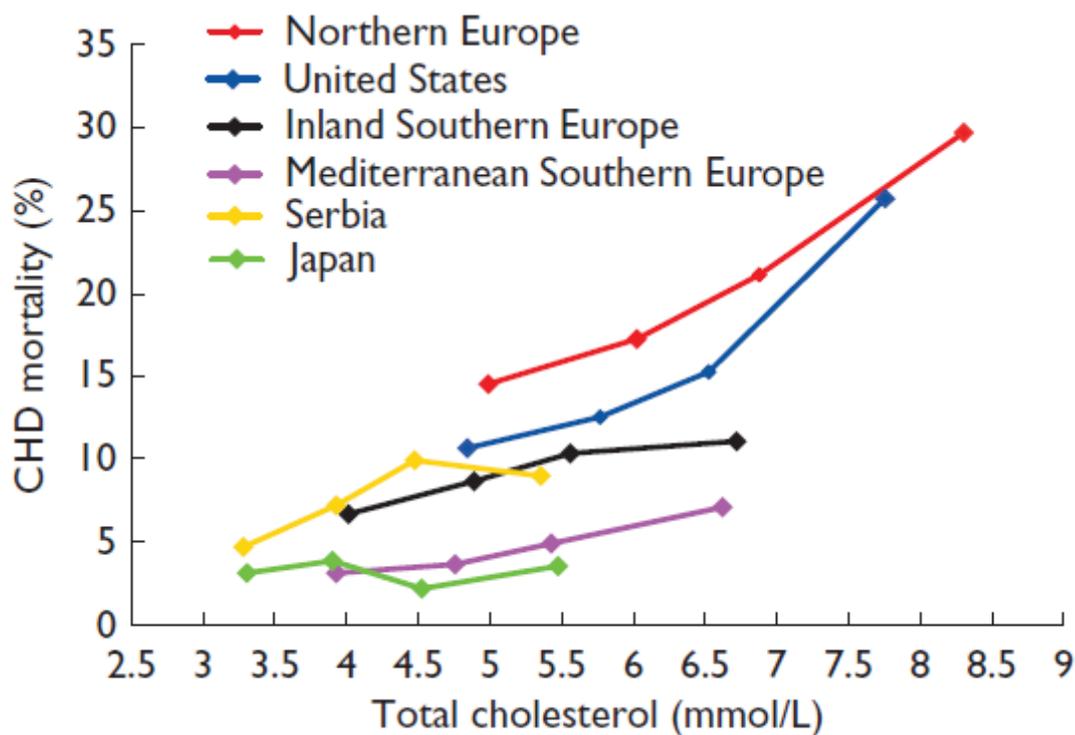


Figura 2. Mortalidad acumulada por enfermedad arterial coronaria en 25 años en las diferentes cohortes del “Seven Countries Study”, de acuerdo con los cuartiles basales de colesterol total y ajustado por edad, tabaco y tensión arterial<sup>38</sup>.

#### F) Actividad física

La actividad física regular y el entrenamiento aeróbico está relacionado con una reducción de riesgo de eventos coronarios fatales y no fatales en individuos sanos<sup>39</sup>, pacientes con factores de riesgo coronarios, y pacientes cardiacos en una gran franja etaria<sup>40</sup>. El sedentarismo es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La actividad física aeróbica regular mejora la capacidad de ejercicio, que depende del aumento de la capacidad de utilizar oxígeno para transformar la energía en trabajo. Los ejercicios aeróbicos también condicionan una disminución de las demandas de oxígeno por parte del miocardio para el mismo

trabajo realizado, ya que reduce el producto de frecuencia cardiaca por tensión arterial, reduciendo de esta manera la probabilidad de isquemia miocárdica<sup>41</sup>. Además, también se produce un aumento del diámetro interno de las arterias coronarias principales, un aumento de la microcirculación, y una mejoría de la función endotelial<sup>42</sup>. Presenta efectos antitrombóticos al producir un aumento del volumen plasmático, una disminución de la viscosidad sanguínea, una disminución de la agregación plaquetaria y un aumento de la actividad trombolítica<sup>43</sup>.

También la actividad física presenta un efecto positivo sobre FRCV conocidos como: prevención o retraso del desarrollo de hipertensión en pacientes normotensos, aumento del colesterol HDL, control del peso corporal, y disminución del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus no insulino-dependiente<sup>37</sup>.

En general, para la población sana, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda al menos 2,5 a 5 h de actividad física o ejercicio físico moderado a la semana 1-2,5h de ejercicio intenso a la semana<sup>37</sup>. En paciente con patología cardiaca establecida (IAM, revascularización, angina estable o insuficiencia cardiaca crónica) se recomiendan sesiones de 30 minutos de ejercicio moderado-intenso tres o más veces a la semana<sup>37</sup>

### **3.1.1. Estratificación de riesgo cardiovascular**

En un esfuerzo por clasificar a la población en función de su riesgo cardiovascular para de esta manera individualizar las acciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas se han diseñado una serie de puntuaciones

(scores) de riesgo cardiovascular. Dichos “scores” permiten dividir a la población en riesgo cardiovascular bajo, moderado, alto o muy alto, lo que permite diseñar una actuación en consecuencia. Uno de los “scores” de riesgo cardiovascular más utilizado para predecir el riesgo cardiovascular es *el score Framingham (SRF)*, que, en función de los factores de riesgo presentes, predice el riesgo a 10 años de presentar muerte coronaria o infarto agudo de miocardio<sup>44</sup>. Las Guías de Práctica Clínica recomiendan la utilización de dicho “score” para identificar a pacientes de alto riesgo (aquellos con riesgo calculado >20%) porque estos pacientes se verían beneficiados de medidas agresivas de reducción de riesgo. Dicho “score” incluye en sus variables los FRCV de edad, colesterol LDL, colesterol HDL, tabaco y Tensión arterial.<sup>45,46</sup>.

A nivel europeo, el proyecto SCORE<sup>47</sup> (Systematic Coronary Risk evaluation) se creó para proporcionar mejor predicción del riesgo en los pacientes europeos. La base de datos utilizada contiene más de 205.000 pacientes de 12 países europeos diferentes. La característica de este baremo de riesgo es que estima la probabilidad del primer evento coronario (infarto de miocardio) o no coronario, a diferencia del score Framingham que incluye eventos fatales y no fatales. Los FRCV incluidos en este algoritmo son edad, sexo, colesterol, cociente colesterol total/HDL-colesterol (aunque es probable una futura modificación dejando HDL-colesterol como parámetro independiente), la presión sistólica y el hábito de fumar. Hay dos algoritmos diferentes, uno para países con alta incidencia de eventos (en su mayoría los países del norte de Europa) y uno para los países con baja incidencia de eventos (la zona del Mediterráneo). En función de porcentaje de riesgo calculado a 10 años, así como de la

presencia de ECV establecidas, diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, los pacientes quedan clasificados en muy alto, alto, moderado o bajo riesgo<sup>48</sup>.

Todas las escalas de estimación de riesgo actuales presentan, sin embargo, dos limitaciones fundamentales. En primer lugar, la predicción de riesgo a largo plazo y, en segundo lugar, los pacientes situados en riesgo moderado. Respecto al primero de los problemas, recientemente se ha creado un nuevo algoritmo (basado en la cohorte original del estudio Framingham) que puede estimar el riesgo absoluto individual de ECV en 30 años, aunque todavía no ha sido validado externamente en otras cohortes fuera de los Estados Unidos<sup>49</sup>. Por otro lado, una elevada proporción de la población sobre la que se aplica esta escala presentan un riesgo moderado (alrededor de 23 millones de adultos sin patología cardiovascular en los Estados Unidos)<sup>50</sup>, población superior a los de alto y bajo riesgo, y que suponen la mayoría de las personas que desarrollan eventos. Para esta zona de riesgo, sin embargo, no existen datos epidemiológicos suficientemente sólidos para justificar un tratamiento agresivo como en el alto riesgo. Por lo tanto, puede concluirse que los factores de riesgo tradicionales no explican por completo la fisiopatología de las ECV y, por tanto, es imprescindible conocer otros factores de riesgo “no convencionales” que permitan por un lado ajustar mejor la predicción de dichos algoritmos, y por otro actuar frente a los pacientes situados en esa franja media.

### 3.2. Factores emergentes de riesgo cardiovascular

El estudio Framingham y otros estudios de observación permitieron reconocer, antes de los años 80, los FRCV principales para la enfermedad cardiovascular, dando margen para el desarrollo de una estrategia de medicina preventiva que dio importantes resultados en los años siguientes. De esta forma, en la práctica clínica se utiliza el ya comentado SRF para estratificar a los pacientes en función de su riesgo a 10 años de presentar muerte de origen coronario o infarto de miocardio, también conocidos como eventos coronarios “duros” o “mayores”<sup>51,52</sup>. El SRF predice los eventos coronarios mayores de forma adecuada en diferentes grupos étnicos y demográficos. La Guías de práctica clínica recomiendan la utilización del SRF, o una versión modificada, para identificar a pacientes de alto riesgo (aquellos con un riesgo a 10 años > 20%), ya que estos se beneficiarán de medidas agresivas de reducción de riesgo<sup>53,54</sup>.

Hasta hace relativamente poco se pensaba por tanto que el tratamiento adecuado de la hipertensión y de la hiperlipemia produciría un descenso drástico en la incidencia de estas enfermedades. Sin embargo, el hecho cierto es que estos tratamientos, aplicados una vez que la enfermedad ha aparecido no han conseguido reducir de forma importante la tasa de mortalidad, aunque sí parece claro que la prevención de la hiperlipemia antes que aparezca la enfermedad es beneficiosa<sup>55</sup>.

Por lo tanto, los factores de riesgo tradicionales no explican por completo la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares; por su parte, los algoritmos

desarrollados para calcular el riesgo tienen valores de discriminación bastante modestos. En Estados Unidos, 23 millones de adultos sin antecedentes personales de enfermedad coronaria son clasificados con riesgo intermedio según el SRF, lo que significa que presentan un riesgo de eventos coronarios mayores del 10 al 20%. De hecho, la mayoría de las personas que desarrollan eventos, quedan incluidas en esta categoría de “riesgo moderado”, una banda numéricamente mucho mayor que la de los de altos riesgo o bajo riesgo. Para esta zona de riesgo, sin embargo, no existen datos epidemiológicos suficientemente sólidos para justificar un tratamiento agresivo como en el rango de alto riesgo. El objetivo de la investigación en el desarrollo de baremos de riesgo era, en la última década, tratar de mejorar la predicción de los algoritmos utilizando nuevos marcadores (bioquímicos o instrumentales) que la investigación había descubierto en la fisiopatología de esta enfermedad, con la intención de aumentar la capacidad de discriminación y reclasificación y disminuir la proporción de pacientes con “riesgo moderado” reubicándolos en otras categorías. En este sentido, factores de riesgo nuevos o emergentes, podrían permitir identificar, dentro de este grupo, a aquéllos que realmente se encuentran en alto riesgo y se puedan beneficiar más de medidas agresivas de reducción de riesgo y de medidas específicas de actuación frente a los mismos. Más de 100 factores de riesgo emergentes se han propuesto por su potencial mejora en el cálculo de riesgo global<sup>56</sup>. Entre ellos destacan los dos que constituyen el objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral: factores psicológicos y obesidad.

### 3.2.1. Factores psicológicos y enfermedad cardiovascular

Existe una vasta cantidad de datos que apoyan la existencia de una asociación significativa e independiente entre factores psicológicos y la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Algunos factores psicosociales como la presencia de depresión clínica, hostilidad, o estrés psicológico agudo o crónico influyen a nivel cardiovascular de forma similar o incluso mayor que factores de riesgo cardiovascular clásicos como el colesterol elevado. Además, es sabido que diversos desencadenantes emocionales en pacientes asintomáticos pero vulnerables pueden desencadenar SCA<sup>57</sup>. Estos factores actúan como obstáculos a la adherencia al tratamiento y la mejora del estilo de vida, así como al fomento de la salud y el bienestar en pacientes y poblaciones. Además, se han identificado mecanismos psicobiológicos relacionados directamente con la patogenia de la ECV. A continuación, describimos los factores psico-sociales más importantes que han sido relacionados con SCA.

#### A) Estrés

Dentro de los distintos factores psicológicos el “estrés” ha estado clásicamente ligado a las enfermedades cardiovasculares. Uno de los problemas más importantes para estudiar su efecto radica en que el término estrés se ha utilizado con muy diferentes significados. En general, hace referencia a la respuesta del organismo ante un determinado reto<sup>58</sup>. Existe una respuesta cardiovascular tanto ante agentes “estresantes mayores agudos” durante la vida, considerados arbitrariamente inferiores a una semana, como ante la exposición crónica a “continuos estresantes”.

En situaciones de estrés agudo se produce una elevación al triple de los niveles basales de epinefrina <sup>59</sup>. A diferencia del estrés físico, el estrés mental agudo ha demostrado producir déficit de perfusión miocárdica (medido tanto por utilización de radionúclidos<sup>60</sup> como ecocardiograma de estrés<sup>61</sup>) en menor porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica previa; y mostrar una mayor disociación entre la presencia de alteraciones de perfusión, cambios del segmento ST en el electrocardiograma y la aparición de angina, de forma que los déficits de perfusión miocárdica provocados por el estrés mental parecen ser más silentes. En algunos de estos pacientes incluso se ha demostrado una disminución de su fracción de eyección durante los episodios de isquemia inducidos por estrés mental, contando además con un mayor número de eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 4 años<sup>62</sup>. En este contexto, pero dentro de los pacientes en los que no se evidencia enfermedad coronaria significativa encontramos la llamada miocardiopatía Tako-Tsubo . Dicha entidad es una afección cardíaca caracterizada por la presentación de dolor torácico de inicio brusco junto a una disfunción contráctil del miocardio regional y completamente reversible, evidenciable mediante técnicas de imagen como la ecocardiografía o la ventriculografía, entre otras. Hasta la fecha su origen es desconocido, aunque parece existir una importante correlación del síndrome con el padecimiento de ciertas circunstancias, como son el estrés emocional (33-45%) o físico (17-22%). En general existen cuatro hipótesis fisiopatológicas principales que intentan dar explicación a dicha enfermedad: estenosis coronaria transitoria, alteraciones de la microcirculación coronaria, toxicidad por catecolaminas y contusión miocárdica neurogénica. De ellas,

la más confirmada actualmente es el daño transitorio inducido por catecolaminas a nivel de la microcirculación coronaria<sup>63</sup>. Asimismo, la presencia de estrés mental aumenta la inducibilidad y rapidez de las taquicardias ventriculares, y estas son más difíciles de terminar mediante estimulación durante la realización de un estudio electrofisiológico<sup>64</sup>.

El estudio INTERHEART <sup>65</sup>, investigó la relación entre factores estresantes crónicos y la incidencia de IAM en una población de 25.000 sujetos de 52 países diferentes. Después de ajustarse por las variables de edad, sexo, tabaco y procedencia geográfica, aquellos sujetos que presentaban estrés permanente en el trabajo mostraron un riesgo más de 2 veces mayor de padecer infarto de miocardio. De la misma forma se ha observado que los pacientes que sufren un IAM sufren con mayor frecuencia situaciones laborales de alta demanda y bajo control<sup>66</sup>. Se ha comprobado en el estudio “Caregiver Health Effects” que personas encargadas del cuidado de familiares con demencia presentan una mortalidad un 63% mayor que los sujetos control durante un seguimiento de 4 años, siendo esta diferencia mayor en aquellos sujetos con ECV previas<sup>67</sup>. Estudios posteriores<sup>68,69</sup> han sugerido, como posibles explicaciones fisiopatológicas, la mayor incidencia durante el seguimiento de hipertensión y elevaciones de factores procoagulantes como el Dímero D o inflamatorios como las citoquinas.

Diversos programas efectivos de intervención sobre estrés han sido probados en pacientes con cardiopatía, como la psicoterapia formal, medicación psicotrópica,

entrenamiento en el manejo del tiempo, entrenamiento progresivo de relajación, medicación o ejercicio regular. La mayoría de estos programas de intervención mejoran la moral y funcionamiento de los pacientes, y disminuyen su sufrimiento. Cada vez más, estos programas persiguen marcadores de riesgo cardiovascular (como la disfunción endotelial) y han permitido determinar que la intervención psicosocial cuenta con efectos beneficiosos<sup>70</sup>.

Las respuestas cardiovasculares al estrés están exquisitamente coordinadas y son funcionales hasta un punto. Cuando el agente estresor continúa o cuando el paciente continúa sobrellevando el estresor evolucionando hacia la melancolía, se producen efectos cardiacos adversos. Estos efectos del estrés, al igual que otros elementos del riesgo cardiaco, son potencialmente modificables, si no por parte de los mismos cardiólogos, por programas psicológicos dirigidos explícitamente a reducir el estrés, que ayudan a los pacientes a cambiar sus comportamientos y cogniciones<sup>71</sup>.

### *B) Ansiedad*

La relación entre la *ansiedad* y la presencia de enfermedad coronaria ha sido establecida en un reciente meta-análisis en el que se incluyeron 20 estudios con un total cercano a los 250.000 pacientes, y en el que tanto la aparición de enfermedad coronaria como la muerte cardiaca estaban relacionados de forma independiente a largo plazo con la presencia de ansiedad<sup>72</sup>. En este sentido un reciente estudio con unos 50.000 participantes determinó de forma prospectiva a 37 años que no tanto la presencia depresión, pero si la neurosis ansiosa diagnosticada a edades tempranas de

la vida (18-20 años) se encontraba relacionado de forma independiente con el desarrollo posterior de EAC e IAM<sup>73</sup>. En pacientes con enfermedad coronaria ya establecida la ansiedad resultó ser predictora de eventos cardiacos mayores<sup>74</sup>

### C) Ira y hostilidad

Otras dimensiones del comportamiento como la *ira y la hostilidad* también han sido relacionados con la enfermedad coronaria. Con respecto a la hostilidad, mientras que algunos estudios han sugerido que resulta ser un FRCV importante<sup>75</sup>, otros no han encontrado asociación entre ella y ECV, tras de ajustar por factores de confusión<sup>76</sup>.

La ira puede precipitar la aparición de IAM. Se ha encontrado una relación dosis respuesta entre los niveles de ira y el riesgo cardiovascular. Sin embargo los estudios abordando el tratamiento de la ira para mejorar el pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria establecida han proporcionado resultados inconsistentes<sup>76</sup>. Finalmente, un meta-análisis incluyendo 25 estudios en población sana y 19 estudios en población con enfermedad coronaria estableció una asociación significativa entre la presencia de ira y hostilidad, y el desarrollo de eventos coronarios en la población sana y un peor pronóstico cardiovascular en los pacientes con enfermedad coronaria establecida<sup>77</sup>.

### D) Depresión

La *depresión* presenta también una gran influencia en las ECV. La depresión es común entre individuos con enfermedades cardiacas y especialmente después de un IAM, con más de 1 de cada 5 pacientes cumpliendo criterios diagnósticos de la misma<sup>78</sup>

. La depresión es tres veces más frecuente en pacientes que han sufrido un IAM que en la población general<sup>79</sup> y, tras la hospitalización, se asocia a un riesgo tres veces mayor de desarrollo de EAC en los primeros 18 meses<sup>80</sup>. Es más, en pacientes con enfermedad coronaria establecida, no sólo la presencia de depresión mayor resultó un predictor significativo de mortalidad después de un IAM, sino que los niveles de los síntomas depresivos tuvieron una relación dosis-respuesta con la mortalidad cardiaca durante 5 años tras el seguimiento<sup>81</sup>.

#### *E) Personalidad tipo "D"*

La *personalidad "Tipo D"* se refiere a aquellas personas que de forma simultánea tienden a (a ) experimentar emociones negativas e (b ) inhibir la expresión personal<sup>82</sup>. La afectividad negativa (NA) denota la tendencia estable a experimentar emociones negativas, es decir, individuos de alta NA son más propensos a experimentar NA a través del tiempo y con independencia de la situación. La NA ha sido asociada con el dolor torácico en ausencia de cardiopatía coronaria<sup>83</sup>, pero también con otras enfermedades cardiacas orgánicas<sup>84</sup>. Por lo tanto, la NA puede actuar tanto como una variable confusora y como un factor de riesgo real. La Inhibición Social (SI) denota la tendencia estable de inhibir la expresión de las emociones y los comportamientos en la interacción social<sup>85</sup>. La inhibición de las emociones se ha asociado con un aumento de la reactividad cardiovascular<sup>86</sup> , disminución de la recuperación cardiovascular<sup>87</sup> , disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>88</sup> , y , a largo plazo , con el desarrollo de aterosclerosis carotídea<sup>89</sup>,

con la incidencia de la cardiopatía coronaria<sup>90</sup> y la mortalidad cardíaca<sup>91</sup>. Por otra parte, la introversión es un determinante del bajo apoyo social percibido<sup>92</sup>, que a su vez, se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad post -IAM<sup>93</sup>. La asociación de NA y SI fue generada por una combinación de análisis de “cluster” (conglomerados) y construcciones teóricas en pacientes con enfermedad coronaria que permitieron definir este subtipo homogénea de la personalidad<sup>94</sup>.

La personalidad Tipo D ha sido asociada con la presencia de un pronóstico cardíaco adverso. Denollet et al<sup>95</sup> demostraron en una población de pacientes con cardiopatía coronaria que los pacientes con personalidad Tipo D tenían un mayor riesgo de muerte / infarto (odds ratio 4,84, 95 % intervalo de confianza 1,42 a 16,52 , p < 0,01 ) en comparación con los pacientes sin tipo D , independiente de la gravedad de la enfermedad , durante un seguimiento de 5 años. Por otra parte, en un estudio previo, se encontraron resultados similares<sup>96</sup> , incluyendo pacientes post IAM con fracción de eyección deprimida durante un seguimiento medio de casi 8 años .

Un reciente meta-análisis<sup>97</sup> de 9 estudios prospectivos que incluyeron un total de 2.746 pacientes con ECV indicó que la personalidad tipo D se asocia con un riesgo 3 veces mayor de eventos adversos. Curiosamente, la mayoría de los estudios utilizados (6 de 9 ) incluyeron pacientes con EAC . Además, una revisión sistemática de 29 estudios mostró que la personalidad Tipo D y la depresión son manifestaciones distintas del malestar (distress) psicológico , con distintos e independientes efectos cardiovasculares .

Por el contrario , algunos otros estudios contradictorios fueron publicados después del mencionado meta-análisis . Coyne et al<sup>98</sup> llevó a cabo un estudio en el que no se reprodujo el impacto de la personalidad tipo D sobre el pronóstico cardiovascular. En este estudio, que incluyó 706 pacientes con insuficiencia cardíaca y personalidad tipo “D”, no se encontró capacidad para predecir la mortalidad durante un seguimiento de 18 meses. Estos resultados se reprodujeron en otra cohorte de 1040 pacientes cardíacos durante un seguimiento medio de 71,2 meses.

Por lo tanto, existe controversia en cuanto a la relación entre personalidad tipo “D” y pronóstico cardiovascular. Probablemente, la personalidad tipo D puede tener un papel en la progresión y pronóstico de la enfermedad coronaria, pero su influencia en otras ECV hasta ahora no se encuentra sólidamente establecida. Nótese, además, que todos los estudios publicados han utilizado eventos clínicos adversos como resultado, pero no han explorado otras variables dependientes, como la extensión de daño.

#### *F) Resiliencia*

En general, las investigaciones sobre los efectos de las emociones, cogniciones y rasgos de personalidad positivos en el inicio y progresión de las ECV son bastante escasas. Además, los pocos estudios sobre el tema no exploran los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a su efecto<sup>99</sup>. Por ejemplo, la tendencia a mantener creencias optimistas sobre el futuro se ha asociado con una mejor salud cardiovascular en algunos estudios prospectivos<sup>100</sup>. Los efectos de las creencias

optimistas incluyen una baja incidencia de ECV y riesgo de muerte cardiovascular, así como un mejor pronóstico después de cirugía cardíaca<sup>101,102</sup>.

En esta línea, actualmente está siendo objeto de investigación la *resiliencia* (*resilience*), la capacidad de sobreponerse a eventos adversos y ser capaz de desarrollarse personalmente de forma exitosa a pesar de circunstancias muy adversas (por ejemplo, muerte de familiares, guerras, traumas serios<sup>103,104,105,106</sup>). La resiliencia está relacionada con la manera en la que el individuo lucha, se sobrepone, y se fortalece de forma positiva por cambios y retos, y ha sido ampliamente estudiada en adultos jóvenes y mayores<sup>107,108</sup>. Los individuos resilientes utilizan las emociones positivas para salir de las experiencias estresantes de forma rápida y efectiva<sup>109</sup>, y encuentran el significado positivo de las circunstancias negativas. Los individuos resilientes también construyen redes de apoyo social que facilitan el afrontamiento, y demuestran una recuperación cardiovascular más rápida después de eventos negativos<sup>110</sup>.

La mayoría de los estudios de resiliencia exploran las características personales asociadas con una resiliencia efectiva y se centran en individuos jóvenes que experimentan determinadas circunstancias adversas como la enfermedad o el abuso. Por ejemplo, Tugade and Fredrickson<sup>111</sup> midieron la respuesta cardiovascular a un agente estresante de laboratorio en una muestra de estudiantes. Se recogieron seis índices de respuesta cardiovascular, incluyendo la frecuencia cardíaca, amplitud del pulso digital, tiempo de transmisión del pulso del dedo a la oreja, y TA diastólica y

sistólica. Los autores calcularon un índice sumatorio de la duración de la respuesta cardiovascular (tiempo hasta volver a los niveles basales) para cada participante mediante el cálculo de una puntuación de duración media a través de los seis índices. Los datos indicaron que los participantes con una mayor resiliencia presentaban una respuesta cardiovascular más rápida posterior al estímulo emocionalmente negativo. De forma similar, Chan, Lai y Wong<sup>112</sup>, demostraron que pacientes con ECV y resiliencia elevada presentaban mejores resultados a nivel de salud que los de baja resiliencia en respuesta a un programa de rehabilitación cardíaca de 8 semanas, indicado por mayores puntuaciones a nivel mental y físico, niveles más bajos de colesterol y mejores resultados en los test de caminar. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, existen escasas investigaciones sobre los efectos de la resiliencia en los indicadores de severidad de ECV y los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a dichos efectos<sup>113</sup>.

Existen muy pocos estudios controlados que investiguen el entrenamiento de la resiliencia en adultos<sup>114,115,116</sup>. Así, mientras que existen diversos estudios examinando el manejo del estrés como parte de la rehabilitación cardíaca, existen muy pocos estudios que hayan utilizado el entrenamiento de la resiliencia para promover la salud cardíaca. El desarrollo de programas de actividad física no sólo han demostrado una mejoría del estado de salud del paciente al mejorar FRCV como la HTA, hiperlipidemias y la obesidad<sup>117</sup> sino que también ha sido identificada como una posible fuente de afrontamiento<sup>118</sup> que puede proporcionar un refuerzo de la resiliencia al estrés<sup>119</sup>. En este sentido, se han elaborado programas de entrenamiento

resiliencia incluyendo actividad física, que aplicados sobre pacientes con diversos FRCV intentan mejorar su pronóstico, cuyos resultados todavía están por determinar<sup>120</sup>.

La gran cantidad de datos que apoyan la presencia de asociaciones significativas e independientes entre los factores psicosociales y la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, ha hecho que sea criticado que guías de práctica clínica, como las de la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*, no consideren ninguno de ellos en el cálculo de riesgo cardiovascular del paciente y la prevención y no proporcionen ninguna justificación para ello<sup>121</sup>. En el caso de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>48</sup>, si bien establecen la recomendación de valorar los factores psicosociales mediante una entrevista o un cuestionario estandarizado y considerar un manejo clínico individualizado para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de enfermedad coronaria, tampoco las incluyen en sus herramientas de cálculo de riesgo.

Cualquiera que sea el mecanismo a través del cual los factores psicológicos se correlacionan con la fisiopatogénesis de la enfermedad cardíaca, la detección y tratamiento de problemas como depresión, hostilidad/ira, ansiedad y estrés psicológico puede dar lugar a una reducción del riesgo cardiovascular<sup>121</sup>.

### **3.2.2. Fisiopatogenia de la unión entre factores psicológicos y enfermedad coronaria**

En la actualidad no está claro cuáles son los mecanismos fisiopatológicos por los cuales los distintos factores psicológicos pueden influir sobre el sistema cardiovascular. Se han propuesto hipótesis incluyendo mediadores como la actividad

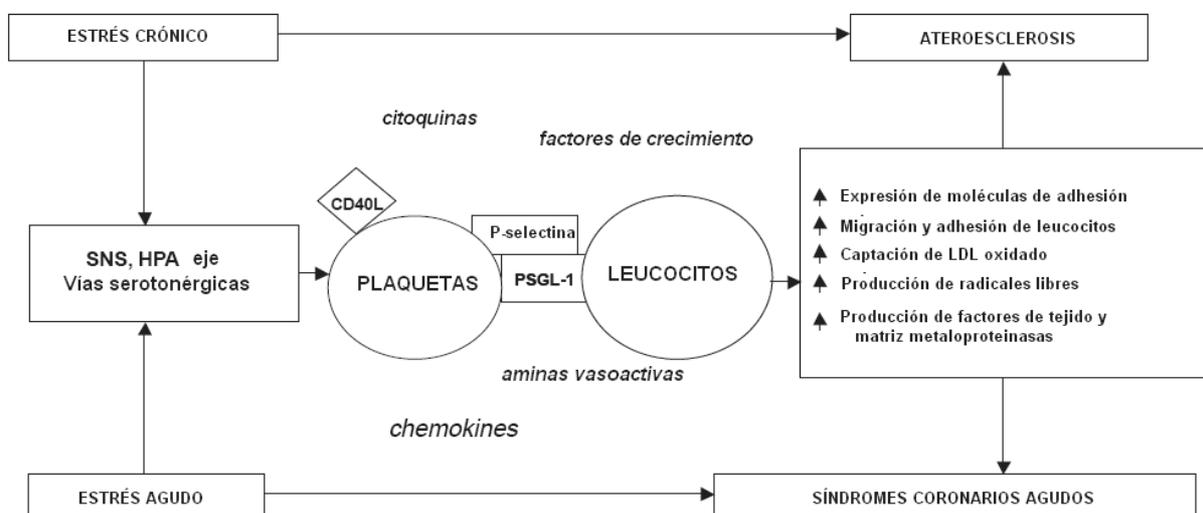
del sistema nervioso simpático o diversos marcadores inflamatorios (véase Figura 3). Todavía no se ha determinado si los tratamientos dirigidos a reducir problemas psicológicos (medicación, psicoterapia...) son eficaces para reducir el riesgo cardiovascular, pero actualmente debemos de asumir que el tratamiento de esos problemas tendría que producir beneficios más allá de la mejora funcional y sintomática<sup>122</sup>.

Los mecanismos precisos por medio de los cuales la afectividad negativa puede influir en el desarrollo de la enfermedad coronaria son todavía desconocidos. Las emociones negativas probablemente afectan de forma adversa a factores comportamentales como el tabaquismo, la dieta, el ejercicio físico y el cumplimiento del cuidado médico, y por lo tanto podrían aumentar de forma indirecta el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Los factores psicológicos también parecen influir de forma directa en vías biológicas que son importantes en el desarrollo y progresión de la EAC (véase Figura 3) <sup>123</sup>.

Los mecanismos por los que el estrés aumenta el riesgo de sufrir un SCA son complejos. Por una parte, el estrés favorece la disfunción endotelial, contribuye al desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica, favorece la inflamación, aumenta la coagulación de la sangre, y disminuye la actividad fibrinolítica<sup>124</sup>. No obstante, la fisiopatología y la secuencia temporal de su acción sobre el curso de la enfermedad coronaria no han sido establecida aún de forma clara. Un modelo potencialmente explicativo del influjo del estrés sobre la enfermedad coronaria podría ser el siguiente<sup>123</sup>: El estrés activa el SNS y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

y podría producir un deterioro de la transmisión en el sistema serotoninérgico. La activación de las plaquetas mediante estas vías se traduciría en la expresión superficial de la molécula de adhesión P-selectina, que se uniría al receptor leucocitario ligando-1 de la glicoproteína de la P-selectina (PSGL-1), llevando a la formación de agregados plaqueta-leucocito. Las plaquetas activadas también expresan el ligando CD40L, que se une a CD40 en las células endoteliales. Durante estas interacciones las plaquetas liberan factores de adhesión y pro-inflamatorios, incluyendo citoquinas, quimioquinas, aminas vasoactivas y factores de crecimiento, que se depositan en la superficie de leucocitos y células endoteliales. Estos factores estimulan una variedad de procesos que promueven a largo plazo el desarrollo de la placa aterosclerótica y finalmente precipitan la ruptura de la placa y trombosis, produciendo un síndrome coronario agudo. El estrés crónico produciría aterosclerosis mediante activación de las plaquetas, mientras que el estrés agudo puede contribuir al disparo de eventos coronarios agudos mediante el mismo mecanismo.

Figura 3. (Modificada de Bridon, Magid y Steptoe. *Brain, Behavior, and Immunity* 20 (2006) 113–119 <sup>123</sup>) Posibles mecanismos de actuación del estrés psicológico sobre la enfermedad coronaria.



Los individuos con depresión y hostilidad muestran aumento de secreción de cortisol, incremento de la actividad simpática y niveles elevados de catecolaminas. La depresión se asocia con la presencia de HTA, disfunción endotelial, niveles elevados de citoquinas inflamatorias (como la interleuquina 6 o la proteína C reactiva) <sup>125</sup> y reactividad plaquetaria aumentada<sup>126</sup>.

Por tanto, una de las posibilidades es que el estado emocional produzca una desregulación del eje HPA, lo que se traduciría en incrementos sustanciales de cortisol, y podría promover la aterosclerosis mediante el daño de células vasculares, HTA, hipercolesterolemia e inflamación<sup>127,128,129</sup>.

En segundo lugar, un incremento de la actividad y la agregación plaquetaria podría desempeñar un papel importante, puesto que, al fin y al cabo, casi el 99% de la serotonina orgánica está almacenada en las plaquetas, y ésta parece fundamental en la explicación de la depresión. Por tanto, es factible que las anomalías en el metabolismo de la serotonina lleven, de un lado, a la depresión, y de otro a problemas coronarios, debido al funcionamiento anómalo de la actividad plaquetaria<sup>130</sup>. De hecho, la relación entre la depresión y la función plaquetaria ha sido objeto de mucha atención en los últimos años<sup>131</sup>. Las plaquetas comparten diversas características bioquímicas con los sistemas neuronales de monoaminas del sistema nervioso central, particularmente en la recaptación, almacenamiento y metabolismo de la serotonina. Existen similitudes entre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de las plaquetas y de las neuronas serotoninérgicas cerebrales, y los transportadores de serotonina plaquetarios y cerebrales son codificados por los mismos genes<sup>132</sup>. Dado el papel central que las

plaquetas juegan, tanto en los síndromes coronarios agudos como crónicos, no sorprende que la activación plaquetaria mediada por la serotonina se haya propuesto como clave en la relación fisiopatogénica entre la depresión y la enfermedad coronaria. Diversos estudios han demostrado niveles elevados del factor 4 plaquetario, B-trombomodulina y P- Selectina en pacientes con depresión<sup>133</sup>. En esos pacientes también se ha encontrado un incremento de los receptores IIb/IIIa plaquetarios y de la reactividad plaquetaria mediada por serotonina<sup>134</sup>. Sin embargo, es importante hacer notar que estos estudios mencionados, en los que se ha intentado determinar la relación entre depresión y reactividad plaquetaria han mostrado resultados inconsistentes con algunos estudios en los que se ha observado ausencia de diferencia en la reactividad plaquetaria entre pacientes deprimidos y no deprimidos<sup>131</sup>. Estos hallazgos contradictorios pueden ser resultado de simples diferencias metodológicas o, quizá, reflejar verdaderas diferencias fisiológicas entre las diferentes poblaciones.

Mientras que la función plaquetaria ha sido estudiada de forma extensa, existe relativamente poca información acerca de la reactividad plaquetaria en otros desordenes de la afectividad. En este sentido, en un estudio<sup>134</sup> con 83 pacientes después de un SCA, utilizando las escalas de depresión Beck Depression Inventory (BDI) y la subescala de ansiedad del Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A), se observó que los sujetos que depresivos y ansiosos presentaban mayor agregación plaquetaria mediada por la serotonina que los sujetos con únicamente depresión y sujetos sin depresión ni ansiedad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaban sólo depresión y los asintomáticos. Mientras

que la severidad de los síntomas de ansiedad correlacionó de forma significativa con la agregación plaquetaria mediada por serotonina, no se observó la misma correlación con la severidad de la depresión, que mostró relaciones débiles e inconsistentes. En un análisis multivariante, sólo la ansiedad permaneció como predictor significativo de la reactividad plaquetaria mediada por serotonina. Estos resultados fueron positivos únicamente cuando se utilizó serotonina como agonista plaquetario pero no cuando se utilizó epinefrina, sugiriendo que la serotonina es la que media en la activación plaquetaria ligada a la ansiedad. Basándose en estas observaciones, algunos autores han sugerido que la ansiedad puede ser un mejor predictor de reactividad plaquetaria que la depresión en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, otros estudios también han demostrado aumento de reactividad plaquetaria ante activaciones prolongadas del sistema simpático tanto en situaciones de depresión como ansiedad<sup>135</sup>, o incluso en pacientes con desordenes maniaco-depresivos<sup>136</sup>. Por lo tanto, son claramente necesarios estudios mejor controlados que determinen si depresión y ansiedad tienen efectos independientes y aditivos en la reactividad plaquetaria y clarificar cuales son las vías específicas de señalización. La frecuente superposición de disposiciones afectivas negativas suele hacer difícil el estudio del impacto de cada factor emocional individual, y muy pocos estudios han intentado examinar la influencia simultánea de los afectos negativos en pacientes con enfermedad coronaria. Esto podría explicar en parte los resultados inconsistentes acerca de la relación entre depresión y reactividad plaquetaria.

Por otro lado, la observación de que la ansiedad pueda ser un predictor más

potente de reactividad plaquetaria que la depresión indica que, aunque con frecuencia coexisten varias dimensiones de la afectividad negativa, los mecanismos a través de los cuales pueden tener impacto biológico y, por lo tanto, riesgo cardiovascular pueden ser diferentes. La comprensión de dichos mecanismos puede llevar a que en el futuro se diseñen intervenciones terapéuticas que permitan reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con desordenes afectivos.

La tercera explicación se basa en una disfunción del sistema nervioso autónomo, consistente en la reducción de la actividad parasimpática y el incremento concomitante de la actividad simpática. Los indicadores de la disfunción autonómica, frecuencia cardiaca elevada en reposo, baja variabilidad en la tasa e intervalo QT corregido elevado, han sido vinculados con mortalidad cardiovascular en pacientes con y sin infarto de miocardio<sup>137,138</sup>. Naturalmente, la relación entre depresión y actividad simpática anómala debería estar bien establecida en la literatura, pero, realmente, los resultados son contradictorios<sup>139,140</sup>. Además, es bastante probable que haya una vulnerabilidad genética a la EAC<sup>141</sup>. Finalmente, es posible que la depresión reduzca la adherencia al tratamiento médico, disminuyendo, por tanto, su eficacia. La Figura 4 presenta un modelo explicativo, común a estrés y depresión/hostilidad, de los mecanismos mediante los cuales los factores psicosociales pueden influir en la enfermedad coronaria.

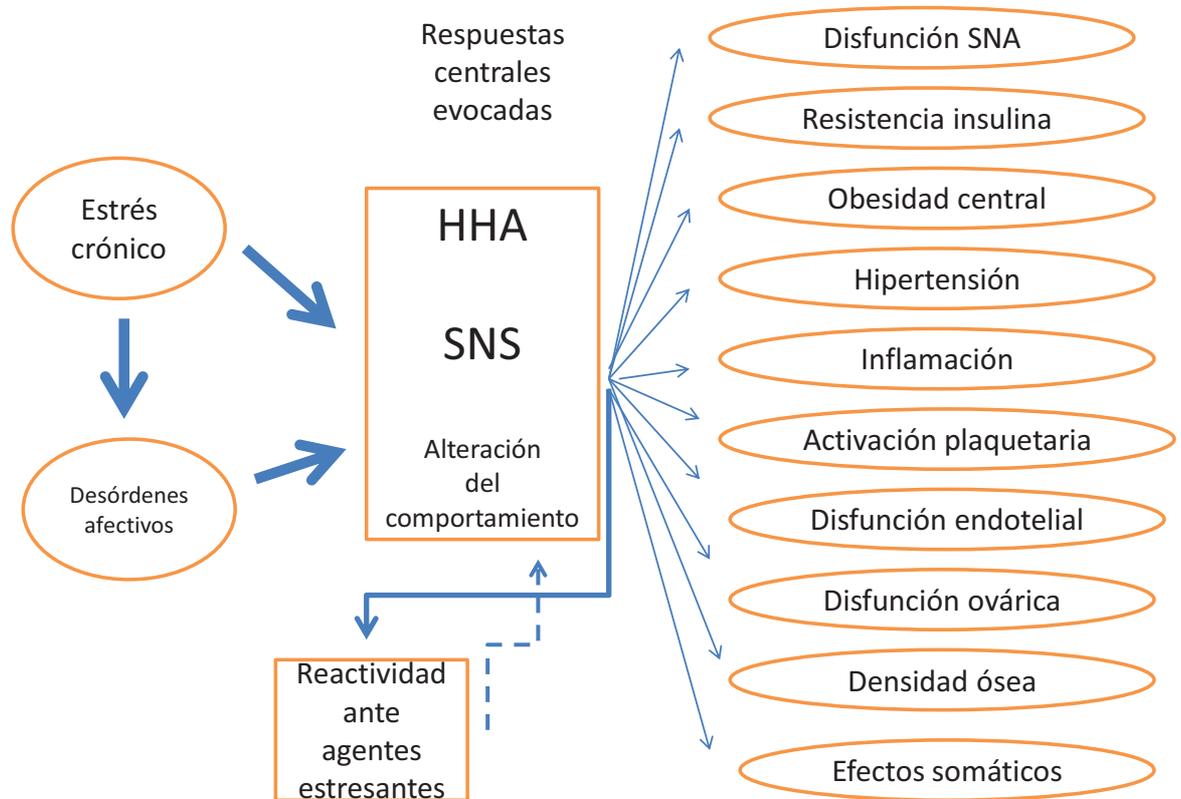


Figura 4. Mecanismos de acción de los dos factores psicosociales sobre los factores de riesgo clásicos de la enfermedad coronaria. HHA = eje hipotálamo-pituitario-adrenal, SNS = sistema nervioso simpático.

En resumen, la actuación de factores psicosociales puede ser crónica, como sucede en el caso de la hostilidad, estrés crónico y el bajo nivel socioeconómico, episódica, como puede ocurrir en el caso de la depresión y el agotamiento, y/o de forma aguda, como los arrebatos de ira o el estrés agudo, produciendo respuestas fisiológicas como el aumento de la actividad simpática, alteraciones del balance

vago/simpático, alteraciones de la coagulación de la sangre, alteraciones inmunológicas/inflamatorias, vasoconstricción coronaria, alteraciones de los lípidos circulantes, etc. Todo ello puede favorecer el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, desencadenar isquemia miocárdica, precipitar la rotura de la placa y la trombosis, así como, favorecer la presencia de arritmias conduciendo, finalmente al infarto agudo de miocardio, o a la muerte súbita. En los próximos años, los avances en los cuidados clínicos de los pacientes con ECV dependerán de una estrategia coherente de investigación que permita establecer los mecanismos a través de los que la depresión y la ansiedad influyen en la evolución de dichas enfermedades y de la realización de ensayos clínicos que analicen el impacto del tratamiento de los trastornos psíquicos sobre el curso de la enfermedad coronaria<sup>142,143</sup>.

### **3.2.3. Factores psicológicos, inflamación y pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo.**

Algunos parámetros psicológicos han sido correlacionados con la distribución porcentual del recuento leucocitario en pacientes con SCA. Así, factores como la hostilidad parecen correlacionarse de forma positiva con el porcentaje de monocitos y factores como el control percibido o el apoyo social se relacionan de forma inversa con el porcentaje de neutrófilos<sup>144</sup>. Como ya se ha visto en apartados anteriores, los macrófagos juegan un papel crucial, en la desestabilización de la placa aterosclerótica, desencadenando así el SCA. Diversos estudios han establecido que niveles elevados de leucocitos y PCR al ingreso se correlacionan con un peor pronóstico tanto en pacientes que sufren un SCA, como en aquellos sometidos a revascularización percutánea o

quirúrgica. Asimismo, tanto el recuento de neutrófilos como el ratio neutrófilos /linfocitos también se han correlacionado con una mayor mortalidad y mayor tasa de eventos cardiacos mayores<sup>145</sup>.

#### **3.2.4. Evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de la intervención psicológica**

Aunque algunos medicamentos como los betabloqueantes y la intervención psicológica pueden reducir la respuesta fisiológica ante diversas formas de estrés, no hay datos convincentes sobre su capacidad para prevenir o reducir la aterosclerosis en humanos. Por lo tanto, sería difícil justificar dichas intervenciones con el propósito de prevenir la aterosclerosis. Sin embargo, en pacientes con enfermedad coronaria establecida, el efecto cardioprotector de los betabloqueantes con respecto a infarto de miocardio o la muerte súbita, puede ser debido en parte a la disminución de las catecolaminas, el daño endotelial inducido de forma hemodinámica y a un aumento del umbral para fibrilación ventricular.

En pacientes en riesgo de eventos cardiovasculares que se encuentran bajo estrés psicosocial, un programa de manejo del estrés pudiera ser considerado como parte de la estrategia preventiva general. En términos globales, el objetivo del programa de manejo del estrés consiste en reducir el impacto que el ambiente estresante ejerce sobre el individuo y una mejor regulación de la respuesta al estrés. Las intervenciones se pueden considerar a diversos niveles<sup>146</sup>:

- Eliminación o alteración del agente estresante
- Cambio en la percepción del evento estresante.

- Reducción de las secuelas fisiológicas del estrés.
- Utilización de estrategias de afrontamiento alternativas

Las técnicas de manejo del estrés incluyen típicamente componentes presentes en los programas de reducción de estrés basados en “*mindfulness*” (atención plena), incluyendo exploración corporal, atención a la respiración, yoga, atención al momento presente, relajación muscular, ambiente silencioso, entre otros. Técnicas como “*mindfulness*” están diseñadas para que el individuo incremente su habilidades para reducir los componentes afectivos, comportamentales y cognitivos del estrés<sup>147,148</sup>. Los cambios fisiológicos producidos incluyen: una disminución en el consumo de oxígeno, disminución de las frecuencias cardiaca y respiratoria, actitud pasiva y relajación muscular. Dichos cambios corresponden a una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático.

La potencial eficacia del manejo del estrés se puso de manifiesto en un ensayo clínico randomizado de 134 pacientes con cardiopatía isquémica estable e isquemia inducida por ejercicio<sup>147</sup>. Los pacientes fueron asignados a solo cuidados médicos convencionales, con entrenamiento físico de 35 minutos 3 veces a la semana, o con 1,5 horas de entrenamiento del manejo del estrés durante 16 semanas. Se produjo en este último grupo:

- Disminución de los scores de depresión.
- Reducción en las auto-mediciones de malestar psicológico general.
- Menor reducción de la fracción de eyección ventricular durante el estrés mental.

- Menor score de anomalías de la contractilidad en pacientes con alteraciones segmentarias de la contractilidad inducidas por estrés a nivel basal.

Otras terapias cognitivo-comportamentales, como las técnicas de relajación y el “*biofeedback*”, pueden producir también una pequeña reducción de la presión sanguínea de 5 a 10 mm Hg en algunos pacientes<sup>149,150,151</sup>. Programas de modificación del comportamiento son también importantes para conseguir el abandono tabáquico y se asocian con una reducción en el consumo de cigarrillos<sup>152</sup>. Modificaciones de la personalidad tipo A han sido menos estudiadas, pero modificaciones del comportamiento o programas de ejercicio pueden resultar beneficiosos<sup>153, 154</sup>. Finalmente, un beneficio importante de los programas de reducción del estrés puede ser el mejor cumplimiento de los regímenes de medicación<sup>155</sup>.

### **3.2.5. Obesidad y enfermedad coronaria**

En muchos países, la reducción de los factores de riesgo más importantes — como concentraciones sanguíneas de colesterol elevadas, la TA y, más recientemente, el tabaquismo— se ha traducido en una reducción de la mortalidad por ECV. La excepción a esta tendencia son el peso corporal y la diabetes mellitus, que tienden a aumentar mientras otros factores de riesgo disminuyen.

La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial, tanto en niños como en adultos<sup>156,157</sup> y ha demostrado presentar efectos adversos a nivel cardiovascular<sup>158</sup>. Los pacientes obesos son más proclives a desarrollar hipertensión sistémica, y el aumento de peso se ha relacionado con incrementos de la presión

arterial<sup>159</sup>. La obesidad aumenta el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda <sup>160,161</sup> y afecta negativamente a los lípidos plasmáticos debido al aumento de triglicéridos y a la disminución del colesterol HDL. Es más, la obesidad aumenta la proteína C reactiva de alta sensibilidad<sup>162</sup>, un marcador de inflamación sistémica, que se correlaciona con el riesgo cardiaco y es predictor del inicio de diabetes y del síndrome de resistencia insulínica en el adulto<sup>162,163,164</sup>. Estudios prospectivos <sup>165,166</sup> han indicado que la obesidad es también un factor de riesgo independiente de eventos mayores de EAC, especialmente en mujeres. Un gran estudio que incluyó más de 527.000 pacientes de edades entre 50 y 71 años, demostró que un peso elevado durante edades medias de la vida se correlacionaba con un aumento de mortalidad <sup>167</sup>.

Sin embargo, algunos estudios recientes han encontrado resultados paradójicos sugiriendo que los pacientes obesos con ECV pudieran presentar una mayor supervivencia que los pacientes sin sobrepeso después de sufrir un SCA. En una revisión sistemática de 40 estudios de cohortes incluyendo 250.000 pacientes con ECV, Romero-Corral et al<sup>168</sup>, encontraron que los pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) bajo presentaban un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular total que los pacientes con IMC normal (20–24.9 Kg/m<sup>2</sup>). Los pacientes con sobrepeso (IMC 25–29.9 Kg/m<sup>2</sup>), paradójicamente, presentaron un menor riesgo de mortalidad cardiovascular total comparado con los pacientes con IMC normal, y los pacientes obesos (IMC 30–35 Kg/m<sup>2</sup>) no presentaron un aumento de riesgo para mortalidad total o cardiovascular comparado con los pacientes con IMC normal. Por el contrario, pacientes con obesidad severa (BMI≥35) fueron los que presentaron el mayor riesgo

de mortalidad cardiovascular. En un meta-análisis de pacientes sometidos a revascularización tanto percutánea como quirúrgica, Oreopulos et al<sup>169</sup> también demostraron que los pacientes con sobrepeso u obesidad tenían unas tasas de mortalidad, tanto a corto como a largo plazo, iguales o inferiores a los pacientes no obesos después de la revascularización. También en este sentido, en una muestra de 9.000 pacientes con EAC sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), Gruberg et al<sup>170</sup> observaron que los pacientes con IMC muy bajo ( $<18.5 \text{ Kg/m}^2$ ) o en rango normal ( $20\text{--}24.9 \text{ Kg/m}^2$ ) presentaban un mayor riesgo de complicaciones durante el ingreso, muerte cardíaca, y mortalidad a un año comparada con los obesos.

En la actualidad, no existe una explicación clara para estos hallazgos inesperados en la literatura (“paradoja de la obesidad”), pero es razonable suponer que esta paradoja podría explicarse porque exista una relación entre el IMC y el área de miocardio en riesgo. La mayoría de las investigaciones a este respecto utilizan la tomografía computarizada cardíaca<sup>171</sup>. Estas investigaciones sugieren que el IMC puede ser un predictor de la presencia, pero no de la severidad de la EAC. No obstante, la angiografía coronaria, más que la tomografía cardíaca, es hoy en día considerada el método estándar para el cálculo de las lesiones coronarias.

Si bien la dieta, el ejercicio y las modificaciones del comportamiento son las terapias básicas para el sobrepeso y la obesidad, estas suelen fracasar en el tratamiento a largo plazo. El tratamiento con orlistat<sup>172</sup> y la cirugía bariátrica<sup>173</sup> para pacientes con  $\text{IMC} \geq 40$  o  $\text{IMC} \geq 35$  en presencia de entidades comórbidas de alto

riesgo son las únicas opciones. Estos pacientes deben intentar antes métodos convencionales, como la dieta y el ejercicio, no deben tener alteraciones psiquiátricas no controladas y deben tener un estado de salud adecuado para que los beneficios superen a los riesgos. La principal cuestión en el campo de la cirugía bariátrica es la falta de consenso en cuanto a los diversos procedimientos disponibles y el perfeccionamiento de las técnicas que llevarán a una disminución de los riesgos asociados.

#### *Fisiopatología de la obesidad y la enfermedad cardiovascular*

La obesidad se encuentra relacionada con todos los FRCV clásicos<sup>174,175</sup>, así como con el síndrome metabólico<sup>176</sup>. Sin embargo, existe una gran cantidad de publicaciones documentando la existencia de una unión fisiopatológica entre la obesidad y la EAC más allá de los factores de riesgo convencionales. En los últimos años diversos estudios sugieren que la obesidad pudiera ser causa de enfermedad coronaria a través de múltiples mecanismos, incluyendo inflamación subclínica, disfunción endotelial, aumento de tono simpático, perfil lipídico aterogénico, factores trombogénicos aumentados, y apnea obstructiva del sueño<sup>175</sup>.

Hoy está claro que uno de los componentes de la grasa abdominal, el tejido adiposo visceral, es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de sintetizar y liberar a la corriente sanguínea una gran variedad de compuestos peptídicos y no peptídicos que pueden tener un papel en la homeostasis cardiovascular<sup>177</sup>. Algunos estudios incluyen marcadores como la Adiponectina<sup>178</sup> y la lipoproteína asociada a

fosfolipasa A2<sup>179</sup> como posibles elementos de unión. Este proceso tiene impacto en los FRCV y, por lo tanto, en el riesgo. Además, los efectos mecánicos del sobrepeso tienen un efecto en las causas no cardiovasculares de la morbimortalidad. Curiosamente, los efectos del ajuste multivariable de la asociación entre cifras de lípidos y riesgo y entre peso corporal y riesgo son diferentes. Los valores de colesterol total elevados y de colesterol HDL reducidos mantienen asociación independiente con el riesgo tras el ajuste por otros factores de riesgo importantes, mientras que la asociación entre peso y riesgo tiende a perder importancia<sup>180</sup>. Esto no debe interpretarse como un indicador de que el peso no es importante, sino al contrario, puede tener una importancia crítica, ya que ejerce su efecto en el riesgo a través de su efecto adverso en muchos factores de riesgo.

## **Capítulo II**

### **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

### **2. 1 Justificación**

Como se ha comentado a lo largo de la introducción, las ECV por su alta incidencia y prevalencia constituyen unos de las causas más importantes de morbimortalidad en la actualidad. En concreto, la EAC constituye la principal causa de morbimortalidad cuando se considera de forma global a pesar de que en las últimas décadas la mortalidad por EAC ha disminuido en los países desarrollados.

Se han identificado diversos factores de riesgo cardiovascular, descritos a lo largo de la introducción, que contribuyen de forma importante al inicio y progresión de la EAC en sus diversas manifestaciones. Se ha visto que la actuación sobre aquellos factores de riesgo que son modificables condiciona una mejoría en el pronóstico de los pacientes por disminución de eventos cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria. Asimismo, los factores de riesgo cardiovascular sirven para establecer el riesgo cardiovascular y mediante dicha estratificación llevar a cabo labores diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

Sin embargo, existe una proporción importante de riesgo cardiovascular que no queda explicado por los factores de riesgo cardiovascular “clásicos”. De la misma forma, es también necesario determinar el impacto de otros factores de riesgo “no convencionales”, que ayuden a clasificar de forma exacta a la gran cantidad de pacientes que quedan actualmente clasificados en la franja intermedia de “riesgo cardiovascular moderado”.

Como se ha mencionado a lo largo de la introducción, en el caso concreto de los factores psicológicos, a pesar de la gran cantidad detallada sobre asociaciones significativas e independientes entre los factores psicosociales y la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, ha sido criticado el hecho de que guías de práctica clínica, como las de la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*, no consideren ninguno de ellos en el cálculo de riesgo cardiovascular del paciente y la prevención y no proporcionen ninguna justificación para ello<sup>121</sup>. De igual manera, las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>48</sup> tampoco las incluyen en sus herramientas de cálculo de riesgo. Por lo tanto, se hace necesaria la realización de más estudios que de forma más precisa contribuyan a su incorporación a dichas herramientas en su justa medida.

Es importante notar que una gran mayoría de los estudios publicados sobre los efectos de factores convencionales y no convencionales tienen como objetivo la predicción/explicación de eventos cardiovasculares, generalmente medidos como variables dicotómicas. Este hecho supone una brecha importante del conocimiento, dado que la influencia de factores debe producirse también sobre variables intermedias como los índices de la severidad o la extensión del SCA. En este sentido, la presente Tesis Doctoral intenta cerrar esa brecha en el conocimiento centrándose en variables indicadoras de la severidad del SCA, concretamente en marcadores bioquímicos, Troponina I, y Mioglobina, y marcadores clínicos, número de vasos y número de stents. Adicionalmente, se tienen en cuenta dos marcadores inflamatorios: Leucocitos y Neutrófilos. Esta aproximación permite determinar de una manera

óptima el efecto directo de los factores de no convencionales sobre los pacientes con SCA, permitiendo una mejor comprensión de su fisiopatología.

## **2.2 Objetivo general**

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral es determinar la posible influencia de dos tipos de factores no clásicos, emergentes o no convencionales: obesidad y factores psicológicos positivos y negativos, sobre SCA, medido mediante marcadores bioquímicos y clínicos.

## **2.3. Objetivos específicos**

Los objetivos específicos de nuestro estudio fueron los siguientes:

- 1) Determinar la influencia y posibles mecanismo fisiopatológicos de factores psicológicos considerados “negativos” (ansiedad, estrés, depresión y personalidad tipo “D”) en la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria, la cantidad de miocardio en riesgo utilizando el SCORE BARI (Ver métodos) y la severidad del evento coronario mediante la determinación del pico de enzimas cardíacas Mioglobina y Troponina-I.
- 2) Determinar la influencia y posibles mecanismo fisiopatológicos de factores psicológicos considerados “positivos” (Resiliencia) en la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria, la cantidad de miocardio en riesgo utilizando el SCORE BARI (Ver métodos) y la severidad del evento coronario mediante la determinación del pico de enzimas cardíacas Mioglobina y Troponina-I.

- 3) Determinar la influencia y posibles mecanismo fisiopatológicos de la Obesidad, calculada mediante el Índice de masa corporal (IMC) (Ver métodos), en la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria, la cantidad de miocardio en riesgo utilizando el SCORE BARI (Ver métodos) y la severidad del evento coronario mediante la determinación del pico de enzimas cardiacas Mioglobina y Troponina-I.

## **Capítulo 3.**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. Muestra de estudio**

La muestra de pacientes sobre los que se han realizado el análisis de datos y resultado de este trabajo fue seleccionada entre los meses de Julio de 2010 a Diciembre de 2013 de entre aquellos pacientes trasladados a la Unidad de Hemodinámica del Hospital Virgen de las Nieves (Granada, España) para la realización de una coronariografía por haber presentado un SCA. Actualmente, se siguen reclutando pacientes con el objetivo de evaluar el impacto del "apoyo social" en la severidad y extensión de SCA.

Se consideraron candidatos para el estudio los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- 1) Haber presentado un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) o con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).
- 2) Haber presentado cambios típicos de isquemia en el ECG y elevación de troponina I.

Para el análisis de la influencia de los factores psicológicos se incluyeron los pacientes reclutados desde Julio de 2011 a Diciembre de 2013. En este caso los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1) Pacientes con alteraciones neurológicas o con deterioro cognitivo

2) Pacientes mayores de 75 años, con el objetivo de evitar sesgos en los cuestionarios psicológicos

3) Pacientes con revascularización previa (Intervención coronaria percutánea o Bypass) para evitar sesgos en la determinación de la extensión de la enfermedad coronaria.

Para la realización del estudio de la influencia de la obesidad se estableció un primer punto de corte, realizándose en los pacientes incluidos desde Julio a Diciembre de 2010. En este estudio se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

1) Pacientes mayores de 75 años

2) Pacientes que hubiesen presentado un cambio sustancial en su peso (Más de 10 Kg en el último año), para evitar falsas modificaciones del IMC.

3) Pacientes con revascularización previa (Intervención coronaria percutánea o Bypass), para evitar sesgos en la determinación de la extensión de la enfermedad coronaria.

### **3.2 Protocolo del estudio**

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada ,España) (VER ANEXO I). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de la entrada en el estudio (VER ANEXO II).

### 3.2.1 Variables sociodemográficas, clínicas, antropométricas y bioquímicas

A todos los pacientes se les registró información demográfica, antropométrica, y datos de bioquímica sanguínea incluyendo perfil lipídico, función hepática y renal, y glucosa sérica basal.

Se utilizaron cuestionarios estándar para determinar los antecedentes médicos personales, medicación y FRCV de cada uno de los pacientes.

Todos los pacientes fueron específicamente medidos y pesados con dispositivos calibrados a las 7 a.m., en ayunas y 3 días después del evento coronario. Para el cálculo del Índice de masa corporal (IMC) se utilizó la fórmula estándar;  $IMC = \text{Peso (Kg)}/[\text{Talla(m)}]^2$ .

Los pacientes se clasificaron como hipertensos si:

a) tenían una presión arterial sistólica media  $>140$  mm Hg o una presión arterial diastólica media  $>90$  mm Hg en reposo,

b) tenían historia previa de HTA, o

c) tomaban medicación antihipertensiva.

Fueron clasificados como diabéticos si presentaban alguno de los siguientes:

a) Glucosa basal en sangre  $>126$  mg/dL ,

b) Historia previa de diabetes mellitus, o

c) Tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales.

Se clasificaron como hipercolesterolémicos los pacientes que presentaban

- a) Colesterol total >220 mg/dL o
- b) Colesterol LDL >140 mg/dL o
- c) Tratamiento con hipolipemiantes.

Además, también se midieron los siguientes marcadores bioquímicos:

1. Indicadores de severidad del SCA. A todos los pacientes se le recogió una muestra sanguínea venosa a su llegada al hospital y 3,6 y 12h después de su llegada. Se utilizaron métodos enzimáticos estándar para la determinación de los niveles pico de troponina-I y mioglobina.
2. Marcadores inflamatorios. A todos los pacientes se les recogió a su llegada al hospital una muestra sanguínea para la determinación del número de leucocitos y porcentaje de neutrófilos.

### **3.2.2. Variables psicológicas**

Todos aquellos pacientes que cumplían los requisitos para entrar a formar parte del estudio sobre la influencia de los Factores Psicológicos cumplieron cuestionarios (VER ANEXO III), supervisados por un psicólogo especialista. Los pacientes completaron los siguientes cuestionarios:

- 1) Escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale): Desarrollada por Zigmond and Snaith<sup>181</sup>, y diseñada para identificar alteraciones de ansiedad y depresión en pacientes hospitalarios no psiquiátricos. La escala tiene 14 “ítems” que se

combinan en dos subescalas de depresión (7 ítems) y ansiedad (7 ítems). La consistencia interna de la versión española del cuestionario, medida mediante alfa de Cronbach, .89 y .73 para las sub-escalas de ansiedad y depresión respectivamente.

- 2) Escala SRRS (Social Readjustment Rating Scale) de Holmes y Rahe<sup>182</sup>: incluye una lista de 43 eventos vitales. Los participantes indican si han experimentado cada uno de dichos eventos. Los eventos se ponderaron según las especificaciones de Holmes y Rahe<sup>182</sup>. La adaptación española utilizada fue la de González de la Rivera y Morera<sup>183</sup>.
- 3) Escala RS (Resilience Scale) de Wagnild and Young<sup>184</sup>: Es una escala de puntuación de 25 "ítems" que mide el grado de resiliencia. Los ítems son de tipo Likert, con un rango de 1 a 7. Incluye diversos factores para la salud como la autoestima, flexibilidad, habilidad para tratar los conflictos, disponibilidad de apoyo externo, y cohesión familiar. La escala fue traducida al español por traductores expertos. La versión traducida mostró buenas propiedades psicométricas (consistencia interna medida mediante alfa de Cronbach de .90). En un análisis factorial exploratorio (KMO = 0,76 , test de esfericidad de Bartlett,  $p < 0,001$  ) usando el método de componentes principales y rotación Varimax , se identificaron tres factores, como en la versión argentina<sup>185</sup>: Autoeficacia ( $\alpha$  de Cronbach = 0.86 ; 11 ítems). Este factor incluye ítems como: "Normalmente me las arreglo de una manera u otra", y "Yo soy capaz de depender de mí mismo más que de ningún otro ", Propósito ( $\alpha$  de Cronbach =

0,75 ; 6 ítems, por ejemplo "Cuando hago planes , los llevo hasta el final", y " soy decidido "), y Significado de la vida y evitación cognitiva (alfa de Cronbach = 0,73 ; 7 ítems, por ejemplo: "Me siento orgulloso de haber logrado cosas en la vida ", y " No me detengo en las cosas en las que no puedo hacer nada al respecto ") . Uno de los ítems ("Yo rara vez me pregunto de qué se trata ") no alcanzó un peso relevante en ninguno de los otros tres factores, por lo que no fue incluido en los análisis. La auto-eficacia hace referencia a la capacidad percibida para hacer frente a situaciones difíciles y complejas, así como la percepción positiva de que se poseen las cualidades y vigor necesarios para llevarlas a cabo. El componente de propósito indica la perseverancia y la capacidad para mantener la motivación a lo largo del tiempo de modo operativo. El factor "significado de la vida" parece medir la capacidad de encontrar aspectos positivos en eventos de la vida, y para evitar hacer frente a situaciones en las que poco o nada se puede hacer.

- 4) Cuestionario DS14: Diseñado por Denollet <sup>186</sup>, se utiliza para medir el grado de malestar ("distress") psicológico. Los participantes responden en una escala Likert de 5 puntos a 14 preguntas, 7 sobre el factor Afectividad Negativa (por ejemplo: "suelo estar irritado") y otras 7 sobre el factor de Inhibición Social (por ejemplo: "Suelo establecer contacto fácilmente cuando conozco a gente"). El análisis psicométrico del cuestionario indicó que la adaptación de la escala posee una buena fiabilidad ( $\alpha$  Cronbach =.79). En el análisis factorial exploratorio (KMO=0.748, Test de esfericidad de Barlett  $p < .001$ ) con rotación

Varimax se extrajeron 4 componentes con autovalores mayores 1. Los dos factores comúnmente encontrados, Afectividad negativa e Inhibición Social, no estaban, sin embargo, claramente definidos. Cuando se forzó una solución de 2 factores, estos dos factores explicaban tan sólo el 45% de la variabilidad. Por ello, se decidió utilizar la suma de la puntuación de todos los ítems como medida de la tendencia general de los participantes al malestar psicológico.

- 5) Cuestionario BDI: El Beck Depression Inventory (BDI) es un test de 21 "ítems" que mide el ánimo y síntomas característicos de la depresión<sup>187</sup>. Requiere aproximadamente 10 minutos para ser completado. La consistencia interna del BDI varía desde 0.73 a 0.92 con una media de 0.86<sup>188</sup>.
- 6) Cuestionario STAI: El State-Trai Anxiety inventory (STAI) es una herramienta comúnmente utilizada para la medida de la ansiedad como rasgo y como estado<sup>189</sup>. Puede ser utilizada en escenarios clínicos para el diagnóstico de ansiedad y distinguirla de los síntomas depresivos. . La versión más utilizada cuenta con dos partes, una con 20 "ítems" para el cálculo de ansiedad como estado (STAI-E) y otra con otros 20 "ítems" para el cálculo de ansiedad como rasgo (STAI-R). Cada ítem se puntúa del 1 al 4. Las puntuaciones más altas indican niveles más elevados de ansiedad. La consistencia interna de la escala varía desde 0.85 a 0.95

### **3.2.3. Variables de angiografía coronaria: Extensión de la enfermedad coronaria y score BARI**

Todos los pacientes fueron sometidos a una coronariografía diagnóstica, calculándose posteriormente el score BARI por cardiólogos intervencionistas experimentados (Arrebola-Moreno AL y Ramírez-Hernández JA) ciegos a las características de los pacientes estudiados. Se consideraron estenosis coronarias significativas aquellas con una reducción de diámetro luminal  $\geq 50\%$  .

Se estableció el número de vasos enfermos en cada paciente, de 1 a 3, entendiendo como vaso enfermo la presencia de una estenosis significativa en alguno de los vasos principales: arterias descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha. La presencia de estenosis significativa en el tronco coronario izquierdo fue considerada como enfermedad de 2 vasos. Asimismo, también se contabilizó el número de stents implantados durante el procedimiento de revascularización percutánea.

La cantidad de miocardio en riesgo fue determinada mediante el cálculo del score BARI, un índice de miocardio en riesgo que incluye tanto la severidad de la enfermedad arterial coronaria como el volumen de miocardio dependiente de esa estenosis<sup>190</sup>. El score BARI fue calculado mediante una representación anatómica del tamaño y distribución de las arterias coronarias. Los segmentos distales de la arteria descendente anterior, la arteria circunfleja y la coronaria derecha recibieron una puntuación de 1 a 3 basándose en su longitud y tamaño. Las ramas grandes, como por ejemplo, diagonales, obtusas marginales, bisectriz, descendente posterior y ramas ventriculares izquierdas recibieron una puntuación de la misma forma. Las unidades

amenazadas por una estenosis  $\geq 50\%$  se suman, y se dividen por el total de unidades del territorio ventricular izquierdo para definir la extensión en riesgo<sup>190</sup>. Se muestran ejemplos de cálculos de BARI en las figuras 4 y 5:

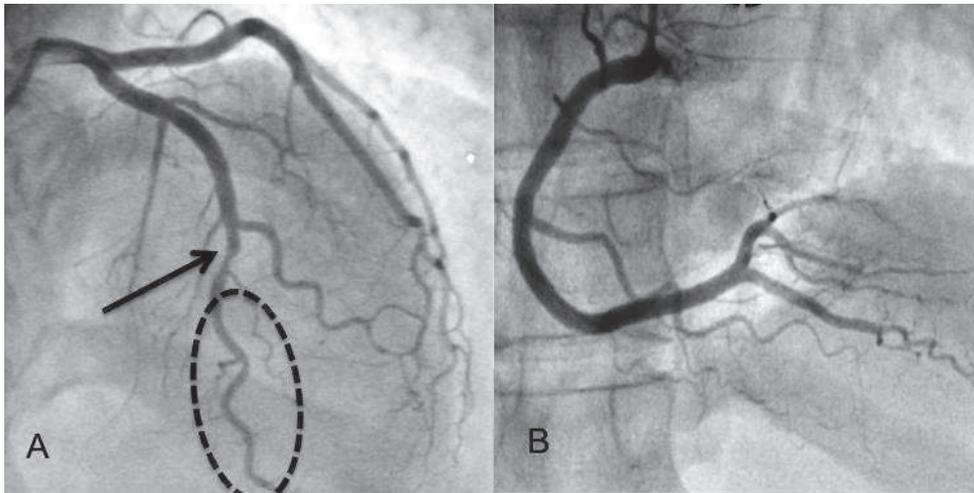
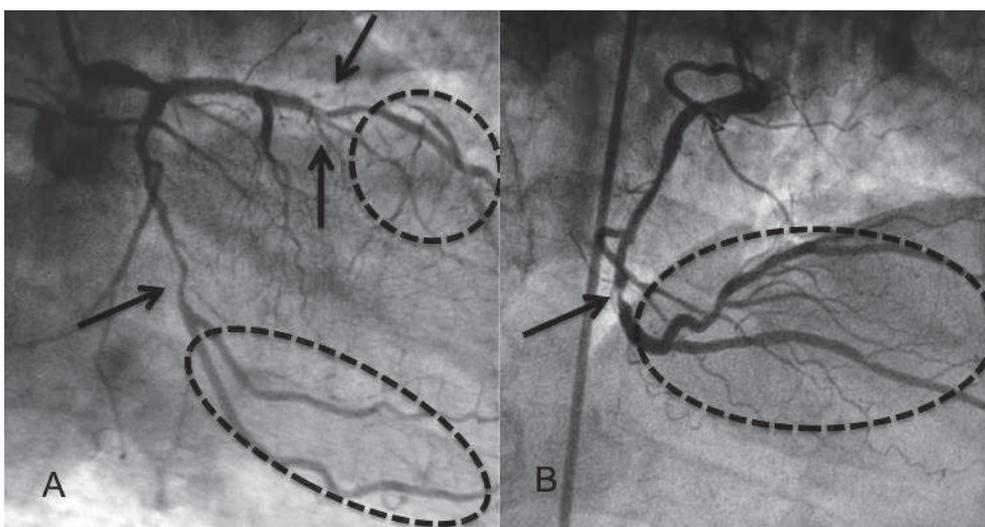


Figura 4: Ejemplo de cálculo de score BARI en un paciente al azar. La coronariografía muestra la arteria coronaria izquierda (A) y arteria coronaria derecha (B). La flecha negra muestra una estenosis coronaria  $\geq 50\%$ . La elipse discontinua muestra el volumen de miocardio que se encuentra más allá de la estenosis  $\geq 50\%$ . En este caso, basados en la longitud y tamaño de los vasos coronarios, se dieron 2 puntos al vaso que se encontraba más allá de la estenosis  $\geq 50\%$  y 16 puntos a la totalidad del árbol coronario. Por lo tanto un  $(2/16) \times 10 = 12.5\%$  de la totalidad del miocardio se consideró en riesgo.



*Figura 5: Ejemplo de cálculo de score BARI en un paciente al azar. La coronariografía muestra la arteria coronaria izquierda (A) y arteria coronaria derecha (B). Las flechas muestran las estenosis coronarias  $\geq 50\%$ . Las elipses discontinuas muestran el volumen miocárdico que se encuentra más allá de las estenosis  $\geq 50\%$ . En este caso, basados en la longitud y tamaño de los vasos coronarios, se dieron 14 puntos a los vasos que se encontraba más allá de la estenosis  $\geq 50\%$  y 18 puntos a la totalidad del árbol coronario. Por lo tanto un  $(14/18) \times 100 = 77\%$  de la totalidad del miocardio se consideró en riesgo.*

El score BARI se ha considerado un buen predictor de mortalidad a 1 año (sobre todo en aquellos pacientes tratados mediante medicamentos o intervención coronaria percutánea) en pacientes con EAC<sup>191</sup>, y se ha correlacionado con el área de miocardio en riesgo estimada mediante resonancia magnética nuclear cardiaca<sup>192, 193, 194</sup>.

#### 3.2.4 Cálculo de índice de masa corporal

En la determinación del *Índice de masa corporal (IMC)* se utilizó una definición estándar<sup>195</sup>: el peso dividido por el cuadrado de la altura, con un valor dado en  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud<sup>196</sup> consideramos un IMC de menos del 18,5 como bajo peso, niveles entre 18,5 y 25 como normopeso, por encima de 25 como sobrepeso y mayores de 30 como obesidad.

### 3.3. Análisis estadístico

Las características clínicas, psicológicas y socio-demográficas de la muestra de pacientes fueron analizadas utilizando estadística descriptiva, incluyendo correlación lineal y no paramétrica y estadísticos de contraste de hipótesis, incluyendo regresión

lineal y no lineal (logística) y  $\chi^2$ <sup>197,198</sup>. En variables no normales (marcadores bioquímicos, puntuaciones de resiliencia) se realizó una transformación logarítmica para mejorar el ajuste a la normalidad. (Tabla 2)

### **3.3.1. Análisis de asociación entre resiliencia y severidad del síndrome coronario agudo**

Para el análisis de la asociación entre la resiliencia y la severidad del SCA, la troponina-I, leucocitos, neutrófilos y los componentes de la resiliencia se convirtieron a variables binarias utilizando sus correspondientes medianas y puntos de corte. El IMC se dicotomizó mediante el uso del valor estándar de 25. Se definieron dos grupos de variables: Variables predictoras (los tres componentes de la resiliencia: RS autoeficacia; RS propósito; y SRRS) y la variables control (Elevación de ST; FRCV clásicos incluyendo edad, sexo, HTA, diabetes, dislipemia, tabaco, e IMC); y los marcadores inflamatorios incluyendo leucocitos y neutrófilos.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para determinar si las variables predictoras y control predecían la severidad del SCA (Niveles de troponina-I y mioglobina) (Modelo I). Las variables predictoras y control significativas fueron entonces utilizadas en un análisis de regresión logística múltiple jerárquico para determinar si los componentes significativos de la resiliencia mejoraban la predicción de la severidad del SCA después de incluir en la ecuación de predicción las variables control significativas. Se utilizaron los test  $\chi^2$  y la pseudo-  $R^2$  de Nagelkerke para evaluar la mejora en el poder predictivo cuando los componentes de la resiliencia se

añadieron al modelo de regresión (Modelo II). El test de Hosmer-Lemeshow se utilizó para evaluar el ajuste de la regresión.

Para determinar si la relación entre la resiliencia y la severidad del SCA se encontraba mediada por marcadores inflamatorios, se llevó a cabo el análisis de regresión mediada utilizando la macro para SPSS de Preacher y Hayes<sup>199</sup>. En este análisis los componentes de la resiliencia sirvieron como predictores (independientes), los indicadores de severidad del SCA como variables criterio (dependientes), y los marcadores inflamatorios significativos (leucocitos y neutrófilos) como variables mediadoras. Los efectos indirectos de la resiliencia (mediados por marcadores inflamatorios) se contrastaron mediante el uso de un procedimiento de Bootstrapping acelerado y corregido (5000 aleatorizaciones), implementado en el macro de Preacher y Hayes<sup>199</sup>. Las variables se centraron respecto a la media y se utilizaron errores estándar con heterocedasticidad consistente. En el análisis, se controlaron los efectos de la desviación de ST en el ECG y los FRCV clásicos, incluyendo estas variables como covariables. Los marcadores inflamatorios fueron también incluidos como moderadores en el análisis para comprobar si modulaban (en vez de mediar) el efecto de los componentes de la resiliencia en la severidad del SCA. Todas las decisiones estadísticas fueron tomadas a un nivel de significación de .05 (doble cola).

### **3.3.2 Análisis de la asociación entre personalidad tipo “D” y la extensión de la enfermedad coronaria**

Para analizar la relación entre la personalidad tipo “D” y la extensión de la enfermedad coronaria se utilizó un análisis de regresión múltiple para establecer su

influencia más allá de las características demográficas y los FRCV convencionales. Utilizamos la función “glm” del software R (<http://www.r-project.org/>) para llevar a cabo dicho análisis. En primer lugar se incluyeron las características socio-demográficas y factores de riesgo convencionales como predictores (Modelo A). Posteriormente se incluyó la personalidad tipo “D” como predictor adicional (Modelo B). Se buscó la presencia de significación estadística ( $p < .05$ ) y se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC) de los Modelos A y B para evaluar la mejora en el ajuste del modelo B respecto del modelo A. Concretamente, dado que cuanto menor AIC, mejor ajuste del modelo de regresión, se utilizó el siguiente criterio de cambio:  $\Delta AIC$  (Modelo A-Modelo B)  $\geq -2$ <sup>197</sup>. AIC tiene en cuenta el número de parámetros estimados en un modelo y penaliza más cuanto mayor número de parámetros, de forma que a igualdad de potencia explicativa, el modelo con menor AIC es el preferible<sup>200</sup>.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis mediacional para determinar si los FRCV o algunos de los marcadores biológicos mediaba el efecto de la personalidad tipo “D” en la extensión de la enfermedad coronaria. Se utilizó el macro PROCESS para SPSS (<http://www.afhayes.com/spss-sas-and-mplus-macros-and-code.html>) de Preacher y Hayes<sup>199</sup>. Este software permite determinar los efectos indirectos (o mediados) de la personalidad tipo “D” en la extensión de la enfermedad mediante la utilización de un procedimiento de “*bootstrapping*” acelerado y corregido. Se realizaron 5000 extracciones. El nivel alfa fue .05 en todos los análisis.

### 3.3.3. Análisis de la asociación entre obesidad y cantidad de miocardio en riesgo

Para el análisis entre la obesidad medida por IMC y la cantidad de miocardio en riesgo medida por el score BARI, el IMC fue considerado variable independiente y el score BARI variable dependiente. Se consideraron las posibles variables de confusión siguientes: Los FRCV clásicos (tabaco, HTA, diabetes mellitus, dislipemia, sexo, edad), tipo de infarto agudo de miocardio e infarto de miocardio previo<sup>198</sup>. Además, se estratificó el análisis de acuerdo con el IMC de los participantes (<25 Kg/m<sup>2</sup> ó ≥25 Kg/m<sup>2</sup>). Los coeficientes no estandarizados ( $\beta$ ) son los coeficientes de regresión del modelo lineal. Los coeficientes estandarizados pueden ser útiles para comparar el peso de cada variable independiente en la predicción del modelo. La correlación parcial mide la correlación lineal entre la variable dependiente y una única variable independiente después de ajustar por el resto de variables independientes. El coeficiente R<sup>2</sup> se calculó como el porcentaje de variabilidad de la variable dependiente explicado por el conjunto de variables independientes. El nivel de significación se estableció en  $p \leq 0.05$ . Los diagnósticos de regresión lineal incluyen métodos gráficos para comprobar la normalidad de los modelos residuales, homocedasticidad y detección de “outliers”.

## **Capítulo 4**

### **RESULTADOS**

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Relación entre factores psicológicos y severidad del SCA

#### 4.1.1 Características demográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular de la población del estudio

Las características demográficas, clínicas y psicológicas de la población total del estudio sobre el efectos de factores psicológicos en SCA, así como la prevalencia de los distintos FRCV se describen en las tablas 2 y 3 . Se incluyeron 134 pacientes consecutivos (edad media de 61,8 años, SD=9.90, rango 31-75; 82% hombres) que ingresaron en el Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” de Granada con SCA. La mitad de los pacientes tenían dislipemia y elevación del segmento ST; un tercio eran fumadores y tenían diabetes; y casi el 60% tenía hipertensión. Se incluyeron pacientes tanto con elevación como sin elevación del segmento ST.

**Tabla 2.** *Pacientes con factores de riesgo clásicos y tipo de IAM de la población total del estudio.*

<i>Variable</i>	<i>No</i>	<i>Si</i>	<i>Estadístico</i>
Tabaco	84	50	$\chi^2=8.63, p<.01$
Hipertensión	57	77	$\chi^2=2.985, p>.08$
Diabetes	87	47	$\chi^2=11.94, p<.01$
Dislipemia	64	70	$\chi^2=.27, p>.60$
Elevation de ST	67	67	$\chi^2=.00, p=1.00$

**Tabla 3** Medias, intervalos de confianza (IC) al 95%, error estándar de la media (EEM) y mediana de factores los psicológicos, clínicos y marcadores bioquímicos de la muestra del estudio

Factor	Media	95% IC LB	95% IC LA	EEM	Mediana
Edad	61.80	60.12	63.47	0.85	63.00
IMC	28.77	28.01	29.53	0.38	28.03
Troponina I	31.49	25.10	37.89	3.23	13.94
Mioglobina	496.29	370.18	622.41	63.76	200.35
Leucocitos	10.23	9.59	10.87	0.32	9.39
Neutrofilos	69.86	67.80	71.92	1.04	70.70
BARI	55.53	51.59	61.46	2.49	54.00
RS autoeficacia	59.21	57.31	61.11	0.96	62.00
RS propósito	31.14	30.12	32.17	0.52	31.50
RS evitación cognitiva	39.15	38.01	40.29	0.58	40.50
HADS Ansiedad	9.93	9.45	10.40	0.24	10.00
STAI-E Ansiedad estado	21.9	19.77	23.93	1.05	21
STAI-R Ansiedad rasgo	22.7	20.91	24.78	0.98	22
HADS Depresión	8.57	8.17	8.98	0.20	8.00
SRRS	514.25	474.10	554.40	20.30	484.50
BDI	30.71	29.07	32.34	0.82	29
Tipo "D"	22.57	21.24	23.24	0.98	21.5

#### 4.1.2 Asociación entre factores psicológicos negativos y severidad del SCA

Las variables ansiedad, depresión, y estrés no mostraron asociaciones significativas con los parámetros de severidad del SCA, extensión de enfermedad coronaria o miocardio en riesgo. De ellas, únicamente la depresión medida a través de BDI mostró una correlación negativa con la severidad del SCA medida por troponina ( $r = - ,21$ ;  $p = 0,033$ ). Sin embargo, la depresión evaluada mediante BDI no mostró correlación significativa con los niveles de mioglobina, y tampoco se corroboró con otros tests evaluadores de depresión (HADS/Depresión) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Correlación entre las distintas variables psicológicas predictoras e indicadores de severidad de SCA y extensión de miocardio en riesgo por puntuación BARI.

Test	Mioglobina		Troponina		BARI-sc	
	r	p	r	p	r	p
Tipo D	-0.035	ns	-0.13	ns	-0.072	ns
Afectividad	-0.117		-0.117		-0.21	
Negativa		ns		ns		ns
Inhibición Social	-0.084	ns	-0.065	ns	-0.027	ns
BDI	-0.098		-0.21		-0.024	
HADS-Distress	0.012	ns	-0.103	ns	-0.427	0.01
HADS-A	-,062	ns	-,084	ns	-0.371	0.01
HADS-D	0.012	ns	-0.073	ns	-0.406	0.01
STAI-E	-0.054	ns	-0.14	ns	-0.174	ns
STAI-R	-0.06	ns	-0.118	ns	-0.082	ns
SRRS	0.05	ns	0.01	ns	-0.125	ns
RS-Autoeficacia	-0.17	<.1	-0.21	0.05	0.01	ns
RS-Propósito	0.07	ns	-0.06	ns	-0.02	ns
RS-Evitación Cognitiva	-0.08	ns	-0.07	ns	0.08	ns

*A) Asociación entre personalidad tipo “D” y extensión de enfermedad coronaria.*

Los pacientes con mayor puntuación en personalidad tipo “D” mostraron un mayor número de vasos coronarios enfermos y requirieron un mayor número de implantes de stents durante la revascularización (ver tabla 5).

**Tabla 5.** Correlación en personalidad tipo “D”, y tipo de infarto, factores de riesgo cardiovascular y resultados de bioquímica.

<i>Variables dependientes</i>		<i>Personalidad tipo “D”</i>
<i>Factores de riesgo CV</i>	Tabaco	.07
	Hipertensión	.09
	Diabetes	.14
	Dislipemia	.09
	IMC	.02
	Índice cintura/cadera	.20 <sup>^</sup>
	Elevación del segmento ST	-.09
<i>Marcadores bioquímicos</i>	Colesterol total	-.11
	Colesterol HDL	-.20 <sup>^</sup>
	Colesterol LDL	-.13
	Triglicéridos	.22 <sup>*</sup>
	Plaquetas	.21 <sup>*</sup>
	Urea	.26 <sup>*</sup>
	Creatinina	.17 <sup>^</sup>
<i>CV outcomes</i>	Vasos coronarios enfermos	.34 <sup>**</sup>
	Stents implantados	.23 <sup>*</sup>

Nota: <sup>^</sup> $p < .10$ ; <sup>\*</sup> $p < .05$ ; <sup>\*\*</sup> $p < .01$ .

Además, la personalidad tipo “D” estuvo relacionada con mayores niveles de triglicéridos, plaquetas, urea, y se asoció de forma marginal con un mayor índice cintura/cadera, menores niveles de colesterol HDL y de creatinina.

Los análisis de regresión múltiple fueron consistentes con dichos resultados

(ver Tabla 6), asociando la personalidad tipo “D” con el número de vasos coronarios enfermos, stents implantados, y niveles de triglicéridos y urea. Añadiendo la personalidad tipo “D” al análisis de regresión (Modelo B) se aumentó de forma significativa la capacidad predictiva del modelo. El análisis de regresión también mostró que la personalidad tipo “D” tendía a asociarse con menores niveles de HDL, mayor recuento de plaquetas y mayor concentración de creatinina plasmática. De nuevo, añadiendo la personalidad tipo “D” al modelo aumentó la potencia del mismo para todas sus variables. Finalmente, la personalidad tipo “D” no se asoció de forma significativa con un mayor índice cintura cadera, y añadir el índice cintura cadera al Modelo B no aumentó la potencia del modelo.

**Tabla 6.** *Análisis de regresión múltiple entre la personalidad tipo “D” y el índice cintura/cadera, colesterol HDL, Triglicéridos, plaquetas, creatinina, el número de vasos coronarios enfermos y stents implantados.*

Variable dependientes	$\beta$	p	$\Delta AIC$ (Modelo 2 – Modelo 1)		
			Modelo 1 AIC	Modelo 2 AIC	
Índice cintura/cadera	0.01	0.46	-228	-227	1
Colesterol HDL	-.27	.06 <sup>^</sup>	669	667	-2
Triglicéridos	2.03	.01*	1000	995	-5
Plaquetas	1.51	.07 <sup>^</sup>	977	975	-2
Urea	0.47	.03*	776	773	-3
Creatinina	0.02	.07 <sup>^</sup>	257	255	-2
Vasos coronarios enfermos	0.02	.03*	243	241	-2
Stents implantados	0.03	.01*	249	244	-5

Nota: <sup>^</sup>p<.10; \*p<.05; \*\*p<.01. Un número menor de AIC indica mayor adecuación al modelo. El Modelo 1 incluye solo las variables de control: edad, sexo, nivel de estudios, hipertensión, diabetes, dislipemia, IMC y elevación del segmento ST. En el Modelo 2 la

personalidad tipo “D” fue añadida como predictor.

*B) Mecanismos implicados en el efecto de la personalidad tipo “D” en la extensión de la enfermedad coronaria*

Para llevar a cabo el análisis de regresión mediada, en primer lugar determinamos si los valores bioquímicos y antropométricos, que se encontraban asociados significativamente con la personalidad tipo “D” o se encontraban cerca de la significación estadística, también presentaban asociación con la extensión de la enfermedad coronaria. En segundo lugar, buscamos la presencia de efectos indirectos de la personalidad tipo “D” en la enfermedad coronaria, en aquellos marcadores bioquímicos que se encontraban relacionados tanto con la personalidad tipo “D” como con la extensión de la enfermedad coronaria. Llevamos a cabo un análisis mediacional incluyendo los marcadores bioquímicos como mediadores e independientes. Realizamos dos análisis mediacionales, uno en el que se trataba de explicar el número de vasos enfermos y otro para el número de stents implantados.

**Vasos enfermos.** El análisis de correlación mostró que el colesterol HDL y los niveles de urea y creatinina se asociaron de forma significativa con el número de vasos enfermos (( $r=.26$ ,  $p=.016$ ;  $r=.24$ ,  $p=.024$ , y  $r=.25$ ,  $p=.019$ , respectivamente). Además, estas tres variables fueron mediadores independientes y significativos de la relación entre la personalidad tipo “D” y el número de vasos enfermos (ver Figura 6) Efecto=.005, 90% IC desde .0003 a .013 para colesterol HDL; Efecto=.004, 90% IC desde .0007 a .010

para niveles de urea; y efecto=.004, 90% IC desde .0008 a .007 para niveles de creatinina.

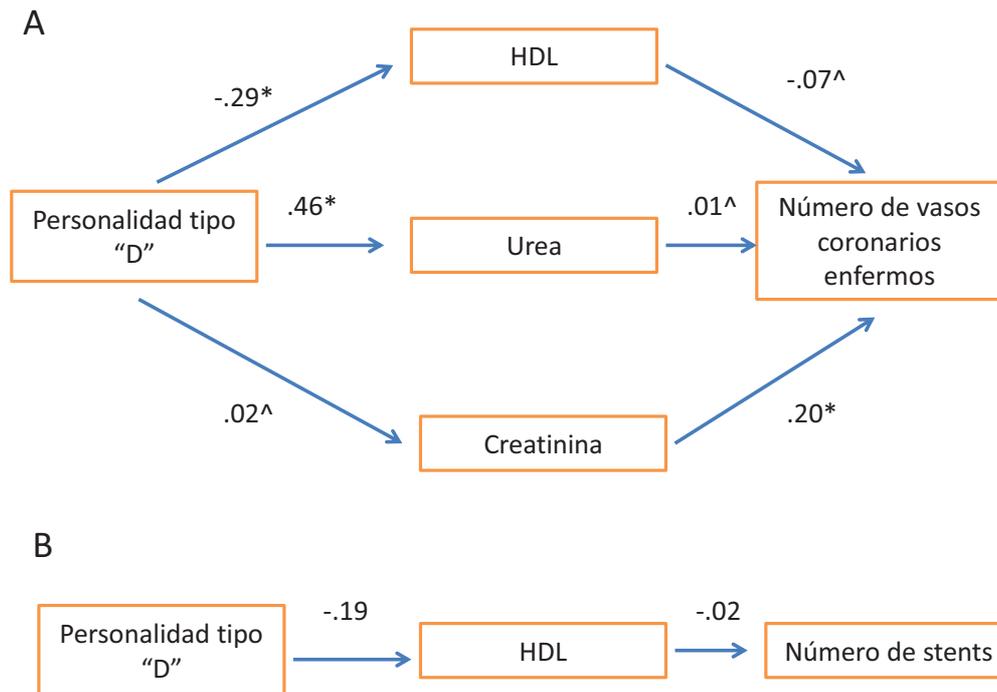


Figura 6. Efecto indirecto de la personalidad tipo "D" en el número de vasos enfermos (A) y del número de stents implantados (B). B.  $^{\wedge}p \leq .1$ ;  $*p \leq .05$ .

Hubo un efecto indirecto total significativo de los tres marcadores bioquímicos cuando fueron incluidos de forma simultánea como mediadores, Efecto = .009 IC desde .002 a .017. Examinando los efectos de cada mediador se observó que únicamente la concentración de HDL se mantuvo como mediador significativo

(efecto=.004, 90% IC desde .0002 a .013 para colesterol HDL);(Efecto=.002, 90% IC desde -.003 a .009 para niveles de urea; y efecto=.003, 90% IC desde -.0006 a.008 para los niveles de creatinina). La relación directa entre la personalidad tipo “D” y el número de vasos enfermos siguió siendo significativa cuando los tres marcadores bioquímicos fueron incluidos de forma simultánea como mediadores,  $B=.02$ ,  $p=.031$ , indicando de nuevo una mediación parcial. (Ver figura 5).

**Número de stents.** El análisis de correlación mostró que solo el colesterol HDL se relacionó de forma marginal con el número de stents implantados ( $r=-.19$ ,  $p=.081$ ). El colesterol HDL no resultó ser un mediador significativo de la relación entre la personalidad tipo “D” y el número de stents implantados; efecto=.004, IC 90% desde -.0002 .01. Después de incluir HDL en el modelo, la relación entre la personalidad tipo “D” y el número de stents no se redujo y fue significativa de forma marginal  $B=.03$ ,  $p=.064$ .

#### 4.1.3 Asociación entre resiliencia y severidad del SCA

La dimensión de auto-eficacia de la escala de resiliencia (RS) se relacionó con la severidad del SCA (troponina-I,  $r= -.21$ ,  $p=0.02$ , and mioglobina,  $r= -.17$ ,  $p=0.05$ ) y leucocitos ( $r= -.19$ ,  $p=.03$ ). Por el contrario, la RS propósito se relacionó con la edad ( $r=0.23$ ,  $p=.01$ ) e hipertensión ( $r=0.21$ ,  $p=.02$ ) La Tabla 7 presenta las correlaciones entre las variables psicológicas “positivas”, marcadores inflamatorios, e indicadores de severidad del SCA. La mayoría de los FRCV clásicos se relacionaron con troponina I (edad,  $r= -.22$ ,  $p=.01$ , diabetes,  $r= -.23$ ,  $p=0.01$ , tabaco,  $r=.19$ ,  $p=.03$ ), mioglobina (edad,

$r = -.20$ ,  $p = .02$ , sex,  $r = -.24$ ,  $p = .01$ , diabetes,  $r = -.18$ ,  $p = .04$ ), y leucocitos (edad,  $r = -.25$ ,  $p = .003$ , sexo,  $r = -.23$ ,  $p = .01$ ). Finalmente, la elevación de ST se relacionó con troponina-I ( $r = .61$ ,  $p < .001$ ), mioglobina ( $r = .58$ ,  $p < .001$ ), leucocitos ( $r = .27$ ,  $p = .001$ ), y neutrófilos ( $r = .25$ ,  $p = .004$ ).

**Tabla 7.** Correlaciones entre las variables psicológicas “positivas”, marcadores inflamatorios, e indicadores de severidad del SCA.

	My	Lk	N	RS- Autoeficacia	RS- Propósito	RS- Evitación Cognitiva
Troponina I (T-I)	.84***	.44***	.30***	-.21*	-0.06	-0.07
Mioglobina (My)		.48***	.36***	-0.17^	0.07	-0.08
Leucocitos (Lk)			.57**	-.19*	-0.06	-0.08
Neutrofilos (N)				-0.01	0.07	-0.05

\*\*  $p < .001$ ; \*  $p < .05$ ; ^  $p < .10$ .

La regresión logística sobre troponina-I (Modelo I) indicó que la elevación de ST, los marcadores inflamatorios y los FRCV clásicos contribuyeron de forma significativa a la variabilidad ( $\chi^2(8) = 65.88$ ,  $p < .001$ , Nagelkerke  $R^2 = .52$ , HL  $\chi^2(8) = 8.75$ ,  $p = 0.36$ , 78% de clasificaciones correctas). Sin embargo, sólo la elevación de ST (categoría de referencia: IAMEST, OR=7.90,  $p < .001$ ) y los leucocitos (categoría de referencia: Nivel bajo, OR=4.95,  $p = .003$ ) fueron significativos. El poder predictivo del Modelo II también fue significativo (block  $\chi^2(8) = 9.91$ ,  $p = .002$ , Nagelkerke  $R^2 = .58$ , HL  $\chi^2(8) = 13.14$ ,  $p = 0.11$ , 83% de clasificaciones correctas). La RS autoeficacia mejoró de forma significativa el poder predictivo (categoría de referencia: Autoeficacia alta, OR=5.04,  $p = .003$ ), indicando que los pacientes con RS autoeficacia baja tienden a tener niveles más elevados de troponina-I que aquellos con niveles elevados de RS autoeficacia.

La regresión logística sobre mioglobina (Modelo I) indicó que la elevación de ST y los FRCV clásicos contribuyeron de forma significativa a la variabilidad (block  $\chi^2(8)=57.37$ ,  $p<.001$ , Nagelkerke  $R^2=.46$ , HL  $\chi^2(8)=3.35$ ,  $p=.91$ ). Sólo la elevación de ST (categoría de referencia: IAMEST OR=7.29,  $p<.001$ ), sexo (categoría de referencia: femenino, OR=4.33,  $p=.03$ ), y leucocitos (categoría de referencia: niveles bajos, OR=4.08,  $p=.01$ ) fueron significativos. El poder predictivo del Modelo II también fue significativo (block  $\chi^2(8)=7.01$ ,  $p=.01$ , Nagelkerke  $R^2=.51$ , HL  $\chi^2(8)=12.69$ ,  $p=0.12$ ). La RS autoeficacia mejoró de forma significativa el poder predictivo (categoría de referencia: autoeficacia alta, OR=3.55,  $p=0.01$ ), indicando que los pacientes con RS autoeficacia baja tienden a tener mayores niveles de mioglobina que aquellos con RS autoeficacia alta.

### **Mecanismos que explican la relación entre la resiliencia y la severidad del SCA.**

Troponina I (Figura 7). Cuando los leucocitos fueron incluidos como mediadores en el análisis de regresión, la relación entre la RS autoeficacia y troponina-I permaneció significativa ( $c'$  path= -1.72,  $p=.017$ ; ver Figura 6). La relación entre la RS autoeficacia y los leucocitos (a) y entre los leucocitos y troponina-I (b) fue también significativa. ( $a= -.36$ ,  $p=.04$ ,  $b=2.28$ ,  $p<.001$ ). Tanto los efectos totales (estimación= -2.53,  $p=.001$ ) como indirectos (efecto= -.80 95% CI [-1.81, -.12]) de la RS autoeficacia sobre la troponina-I fueron significativos. Además, nuestro análisis demostró que los leucocitos actuaban como mediadores en vez de moderadores en la relación entre la RS autoeficacia y la troponina-I  $F(1,122)=0.689$ ,  $p>0.41$ .

Mioglobina (Figura 8). Cuando los leucocitos se incluyeron como mediadores en el análisis de regresión, la relación entre RS autoeficacia y mioglobina no fue significativa ( $c'$  path=  $-.29$ ,  $p=.52$ ; ver Figura 7). Por contra, la relación entre RS autoeficacia y leucocitos ( $a$ ) y entre leucocitos y mioglobina ( $b$ ) fue significativa ( $a = -.35$ ,  $p=.038$ ,  $b=1.42$ ,  $p<.001$ ). Los efectos totales (estimación= $-.79$ ,  $p=.04$ ) e indirectos de la RS autoeficacia sobre la mioglobina (efecto=  $-.50$ , 95%CI [ $-1.07$ ,  $-.08$ ]) fueron significativos. De nuevo, nuestro análisis mostró que los leucocitos actúan como mediadores en vez de moderadores en la relación entre RS autoeficacia y mioglobina  $F(1,122)=.74$ ,  $p=.39$ .

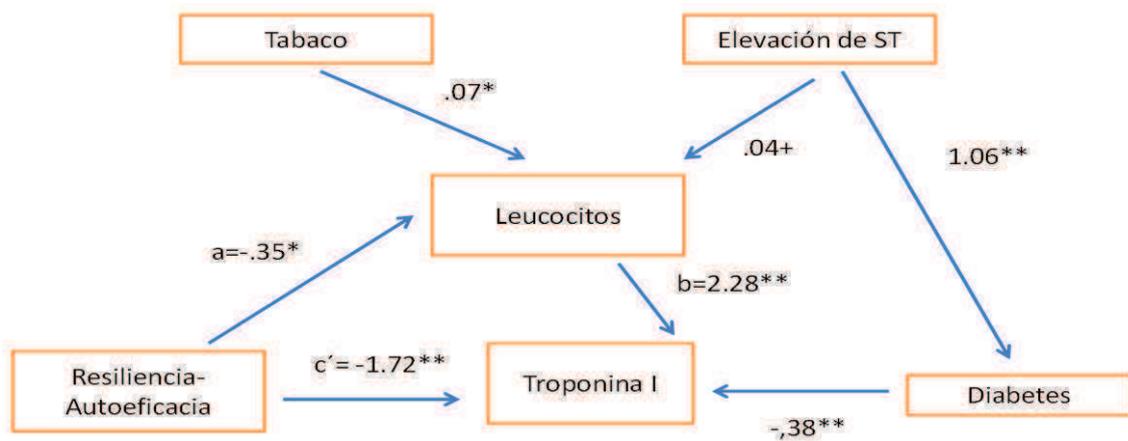


Figura 7. Diagrama de flujo del efecto de la RS autoeficacia en la troponina-I y el efecto mediador de los leucocitos. En el análisis, se controló por el efecto de la presencia de elevación de ST y los FRCV clásicos. Se muestran solo los factores significativos o cercanos a la significación estadística. Nota: Se muestran los coeficientes estimados.

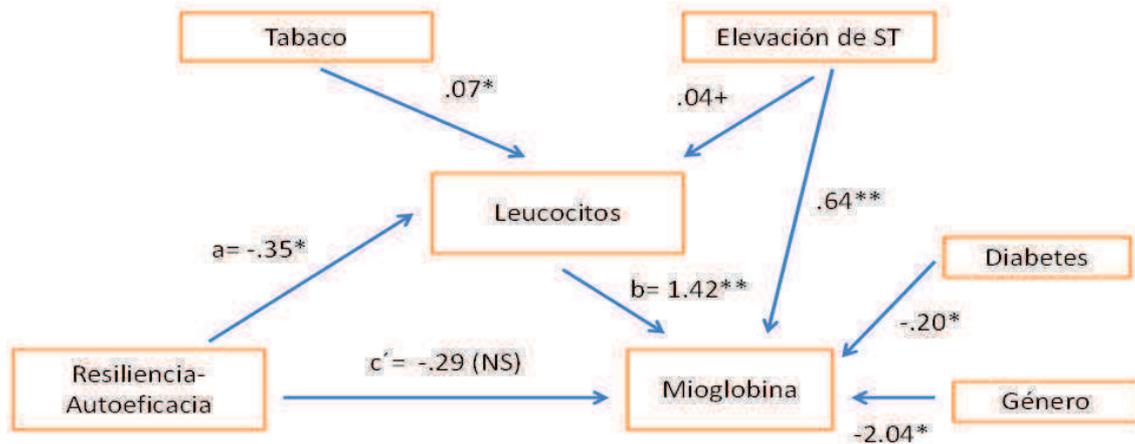


Figura 8. Diagrama de flujo del efecto de la RS autoeficacia en la mioglobina y el efecto mediador de los leucocitos. En el análisis, se controló por el efecto de la presencia de elevación de ST y FRCV clásicos. Solo se muestran los factores significativos o cercanos a la significación estadística. Nota: Se muestran los coeficientes estimados.

## 4.2. Estudio sobre la influencia de la obesidad en la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria, cantidad de miocardio en riesgo y la severidad del síndrome coronario agudo.

### 4.2.1. Variables demográficas, clínicas y bioquímicas de la subpoblación del estudio sobre la influencia de la obesidad

Se incluyeron 116 pacientes (Edad  $60.62 \pm 9.2$ ; 83% varones) que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio sobre la influencia de la obesidad en la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria y la severidad del SCA. Las características demográficas, clínicas, bioquímicas y los resultados de la coronariografía de la muestra se detallan en las Tablas 8 y 9 respectivamente.

**Tabla 8.** Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio sobre la influencia de la obesidad

Características	Estructura de la muestra			P
	Todos los pacientes	Peso Normal (N=22)	Sobrepeso (N=94)	
<i>demográficas</i>				
Edad, años	60.62 ± 9.2	61.5 (10.9)	60.4 (9.0)	0.38
Varón, %	97 (83.6)	16.0 (84.2)	81.0 (83.5)	0.99
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	28.50 ± 4.2	23.31 (1.6)	29.7 (3.7)	<0.01*
<i>Características clínicas</i>				
Número de FRCV				0.30
0	6 (5.2)	2 (9.1)	4 (4.3)	
≥1	110 (94.8)	20 (90.9)	90 (95.7)	
≥2	80 (69.0)	13 (59.1)	67 (71.3)	
≥3	40 (34.5)	7 (31.8)	33 (35.1)	
≥4	8 (6.9)	2 (9.1)	6 (6.4)	
Fumador (), %	53 (45.7)	10 (45.5)	43 (45.7)	0.30
Historia familiar CI CAD,	55 (47.4)	12 (54.6)	43 (45.7)	0.21
Hipertensión, %	69 (59.5)	12 (54.5)	57 (60.6)	0.31
Hiperlipemia, %	60 (51.7)	12 (54.5)	48 (51.1)	0.99
Diabetes mellitus, %	36 (31.0)	6 (27.3)	30 (31.9)	0.79
IAM: SCACEST	68 (56.9)	12 (54.5)	54 (57.5)	0.99
IAM previo, %	22 (18.9)	4 (18.2)	18 (19.1)	0.22
Score BARI	57.6 (26.7)	56.9 (30.2)	57.7 (26.1)	0.59
Función Ventricular	51.8 (10.9)	50.4 (12.3)	52.2 (10.6)	0.96
Troponina-I	38.4 (38.7)	44.6 (39.4)	37.0 (38.6)	0.55
Mioglobina (ng/ml)	639.7 (903.9)	891.9	578.8 (849.6)	0.21
Colesterol (g/dL)	181.8 (53.8)	174.6 (37.2)	183.5 (57.3)	0.72
Creatinina (mg/dL)	1.0 (0.6)	1.3 (1.3)	1.0 (0.2)	0.07
Plaquetas (x1000/μl)	232.1 (75.9)	232.1 (99.6)	232.2 (69.8)	0.52
Urea (mg/dL)	37.0 (16.3)	39.3 (22.9)	36.5 (14.4)	0.51
Hemoglobina	14.7 (1.5)	14.2 (2.0)	14.8 (1.3)	0.28

Nota: CI = Cardiopatía isquémica; IAM = Infarto agudo de miocardio; IMC = Índice de masa corporal; \* p<0.01

En esta muestra la mayoría de los pacientes (94,8%) presentaban al menos un FRCV de EAC y un 69% tenían 2 o más. Todos los pacientes diabéticos eran tipo II. La media de IMC  $28.50 \pm 4.22$  kg/m<sup>2</sup>. Cuarenta y ocho y 68 pacientes presentaron SCASEST y SCACEST respectivamente. Los pacientes con SCASEST y SCACEST presentaron resultados similares en la coronariografía en cuanto al número de vasos (Tabla 9). Cuarenta y cinco pacientes tuvieron enfermedad coronaria de un vaso, 34 pacientes enfermedad de 2 vasos, 35 pacientes enfermedad de 3 vasos y solo 2 pacientes no tuvieron enfermedad coronaria significativa. La media del BARlsc fue de 55,89 ( $\pm 25.38$ ).

**Tabla 9.** Tipo de evento coronario y resultados de la coronariografía

	Total	SCASEST	SCACEST	p
EAC (número de vasos)	1.85	1.77	1.90	0.48
Sin estenosis coronarias	2 (1.72)	2	0	NC
Un vaso	45 (38.79)	17	28	0.10
Dos vasos	34 (29.31)	13	21	0.17
Tres vasos	35 (30.17)	16	19	0.61
BARlsc	55.89 (25.4)	56.92 (28.1)	55.16 (23.5)	0.72

BARlsc = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Score; EAC =Enfermedad arterial coronaria; SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación de ST; SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación de ST

#### 4.2.2. Asociación entre obesidad y la severidad del síndrome coronario agudo

No se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre la obesidad medida por el IMC y la severidad del evento coronario mediado por Troponina y Mioglobina ( $r=0.039$  y  $r = 0.011$ , respectivamente, ambas  $p>.10$ )

#### 4.2.3. Asociación entre obesidad y la extensión de la enfermedad aterosclerótica y cantidad de miocardio en riesgo coronaria

El análisis de regresión lineal múltiple simultáneo realizado en la totalidad de los datos (Tabla 10) muestra que BARlsc estaba asociado de forma significativa con el IMC ( $\beta=0.22$ ,  $p<0.02$ ). El conjunto de predictores explicó un 23% de la variabilidad del BARlsc  $F(9,106)=3.51$ ,  $p=.001$ . La asociación entre el IMC y BARlsc permaneció significativa después de ajustar por el efecto de los restantes predictores,  $r_{\text{part}}=0.23$ ,  $p<0.02$  (Figura 9). No se observó ninguna evidencia de violación de los supuestos del modelo lineal.

**Tabla 10.** Modelo de regresión lineal múltiple

	$\beta$	$p$	$r_{\text{parcial}}$
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0.22	0.02	0.23
Edad, años	0.14	0.14	0.14
Sexo	-.12	0.18	-.13
Tabaco	0.05	0.61	0.05
Tipo IAM	-.03	0.69	-.04
IAM previo	0.16	0.08	0.17
Hipertensión	-.18	0.08	-.19
Diabetes mellitus	0.23	0.01	0.24
Dislipemia	-.22	0.10	-.24

*Nota:* IMC = Índice de masa corporal; IAM= Infarto agudo de miocárdio

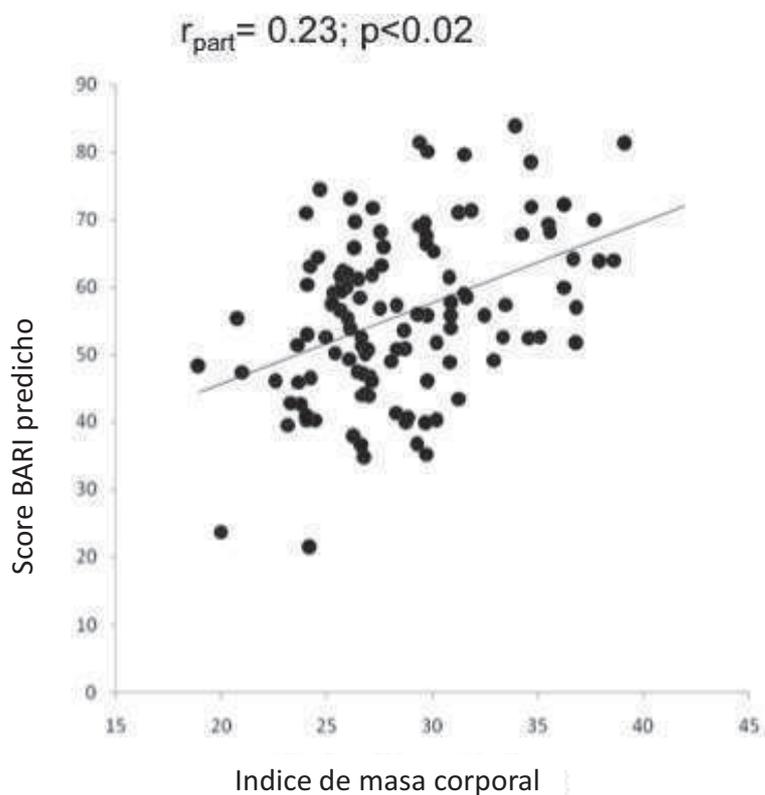


Figura 9. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre el índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>) y el BARIsc .

La regresión lineal múltiple simultánea realizada en el grupo de 95 pacientes con obesidad/sobrepeso mostró que el IMC y la edad estaban asociados con BARIsc ( $\beta=0.28$ ,  $p<0.01$ ,  $\beta=0.26$ ,  $p<0.02$ , respectivamente). El conjunto de predictores explicaba un 23,5% de la variabilidad del BARIsc ( $F(9,84)=2.87$ ,  $p<0.01$ ). La correlación parcial BARIsc-IMC fue también significativa,  $r_{\text{part}}=0.29$ ,  $p<0.01$ . Sin embargo, cuando el mismo modelo lineal fue aplicado a los pacientes con IMC normal ( $n = 22$ ), la diabetes mellitus estaba asociada de forma significativa con BARIsc ( $\beta=0.60$ ,  $p<0.01$ ), y el tabaco sólo se relacionó de una forma marginal ( $\beta=-0.42$ ,  $p=0.06$ ). Ninguna otra variable

independiente se asoció con BARlsc, en especial el IMC ( $\beta=0.08$ ,  $p=0.71$ ). La totalidad del modelo explicaba un 69,8% de la variabilidad del BARlsc ( $F(9,12)=3.08$ ,  $p<0.04$ ).

## **Capítulo 5.**

### **DISCUSIÓN**

## V. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se investigó la influencia que pudieran tener, en pacientes con SCA, dos tipos de FRCV hasta la fecha no bien establecidos o estudiados: obesidad y factores psicológicos negativos y positivos. La influencia de dichos factores fue determinada mediante el cálculo de la extensión de la enfermedad coronaria y la severidad del síndrome coronario agudo.

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con respecto a la posible influencia de factores psicológicos considerados como negativos (ansiedad, depresión y estrés). Es posible que el número de pacientes de la muestra utilizada sea insuficiente para observar una asociación significativa. Sin embargo, también es probable que esos factores estén más asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares que a marcadores de severidad o extensión. La disociación entre eventos adversos y marcadores de extensión y severidad podría significar que aún teniendo una base común, estas variables necesitan mecanismos explicativos diferentes.

Uno de los hallazgos fundamentales del estudio, fue poner de manifiesto la presencia de una asociación significativa entre la personalidad tipo D y la extensión de la enfermedad coronaria. La personalidad tipo D ha sido motivo de controversia con respecto a su influencia sobre la salud y el pronóstico cardiovascular<sup>202,203</sup>. Nuestro estudio amplía el conocimiento del efecto de este factor en la salud cardiovascular de diferentes formas. En primer lugar, este estudio investiga por primera vez el efecto de

la personalidad tipo D en FRCV, marcadores bioquímicos y extensión de enfermedad coronaria en pacientes después de sufrir un SCA. Nuestros resultados muestran que pacientes con puntuaciones mayores en tipo D tienden a tener un mayor número de vasos coronarios enfermos y a necesitar un mayor número de implantes de stent. Dichos resultados se mantuvieron después de corregir el efecto de diversos factores socio-demográficos (edad, sexo, nivel de estudios) y FRCV (tabaco, hipertensión, diabetes, dislipemia, IMC e índice cintura/cadera).

En segundo lugar, nuestro estudio va más allá de lo que hasta ahora ha sido publicado en la literatura sobre el efecto de la personalidad tipo D, ya que investiga mecanismos tanto biológicos como comportamentales para explicar el mayor riesgo en pacientes con personalidad tipo D que sufren un SCA. De esta forma, se ha puesto de manifiesto como el efecto de la personalidad tipo D sobre el número de vasos coronarios enfermos se explica, al menos parcialmente, por medio de los niveles de colesterol HDL y los indicadores de función renal. Esto sugiere que los pacientes con personalidad tipo D pudieran tener estilos de vida menos saludables dando lugar a un peor perfil lipídico, que a su vez provocase un deterioro de su salud cardiovascular y mayor severidad de la enfermedad coronaria. Diversos estudios previos apoyan estas conclusiones. Por ejemplo, se ha observado que la personalidad tipo D se asocia con una dieta menos sana y variada, una vida más sedentaria, y un peor estado de forma y perfil lipídico<sup>204, 205, 206</sup>. Por lo tanto, el incremento de riesgo asociado a la personalidad tipo D en pacientes con SCA pudiera ser, al menos en parte, debido a comportamientos de riesgo evitables como la dieta o el ejercicio físico. Esta idea es

apoyada también por la correlación positiva encontrada entre la personalidad tipo D y el índice cintura-cadera de nuestros datos, y puede resultar de utilidad para el diseño de intervenciones para mejorar la salud cardiovascular.

En tercer lugar, la combinación entre una alta afectividad negativa y una elevada inhibición social, que está a la base de la personalidad tipo D en pacientes con SCA, puede provocar un menor número de relaciones sociales y mayor aislamiento social, que podría explicar también el aumento de riesgo. En este mismo sentido, estudios previos han observado que las personas con personalidad tipo D tienden a tener un mayor déficit en la regulación de las emociones<sup>207</sup>, a percibir situaciones ambiguas o neutras como amenazantes<sup>208</sup> y a percibir menor apoyo social en sus vidas<sup>209</sup>. El apoyo social promueve un comportamiento saludable y un perfil lipídico más saludable<sup>210</sup> y cuenta con un efecto protector en el pronóstico cardiovascular<sup>198</sup>. Por lo tanto, el apoyo social pudiera ser un importante mediador en la relación entre la personalidad tipo D y los FRCV, biomarcadores, y pronóstico cardiovascular, así como un factor potencial que pudiera ser objeto de intervención para reducir el riesgo en pacientes con personalidad tipo D.

La personalidad tipo D está relacionada con los niveles de colesterol HDL y TG, pero no con los niveles de colesterol LDL o con colesterol total, al igual que en el estudio de Eivink et al <sup>204</sup>. Una posible explicación de estos resultados es que los pacientes con personalidad tipo D pudieran presentar un mayor riesgo cardiovascular antes de sufrir el SCA, y, como consecuencia, podrían haber ingerido más fármacos

hipolipemiantes (por ejemplo estatinas) cuyo principal objetivo y efecto es la bajada de colesterol LDL. También se puso de manifiesto que el colesterol HDL mediaba el efecto de la personalidad tipo D sobre el número de vasos coronarios enfermos pero no sobre número de stents implantados. El número de vasos enfermos es una medida más directa de la severidad de la enfermedad cardiovascular, ya que el implante de un stent puede cubrir varias lesiones, o bien incluso decidirse no implantar ningún stent por encontrarse un vaso difusamente enfermo. En definitiva, el número de stents puede depender de la evaluación subjetiva del médico y no necesariamente ser un buen indicador de la extensión de la enfermedad coronaria, lo que explicaría que ni el colesterol HDL ni la función renal mediasen el efecto de la personalidad tipo D sobre el número de stents implantados.

Los pacientes con personalidad tipo D no solo mostraron un peor perfil lipídico (menor colesterol HDL y más TG), sino que también mostraron un mayor número de plaquetas y peor función renal (más urea y creatinina) después del SCA. Estos resultados coinciden con otros estudios en los que se ha observado que personas con personalidad tipo D presentan niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y marcadores inflamatorios<sup>204, 211, 212</sup>, y menores niveles de citoquinas antiinflamatorias<sup>213</sup>. Los marcadores de función renal mediaron la relación entre la personalidad tipo D y el número de vasos enfermos cuando fueron incluidos como mediadores independientes en los análisis. Diversos estudios han mostrado que la insuficiencia renal está asociada con un aumento de la mortalidad y riesgo de reestenosis postimplante de stents <sup>214, 215, 216</sup>. Además, la personalidad tipo D y la

función renal son predictores independientes del aumento de citoquinas proinflamatorias en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica<sup>212</sup>. Nuestro estudio, es el primero que investiga la relación entre la personalidad tipo D y la función renal en pacientes con SCA. El estilo de vida menos saludable de los pacientes con personalidad tipo D pudiera contribuir a la presencia de una peor función renal después de haber sufrido el SCA. Investigaciones futuras deberían explorar modos de comportamiento ligados a la personalidad tipo D para intentar concretar este efecto. Finalmente, el presente estudio añade evidencia multicultural a la literatura sobre la personalidad tipo D, enfocada primordialmente sobre muestras de población del noroeste de Europa<sup>217</sup>.

Otro de los hallazgos fundamentales de la presente Tesis Doctoral fue relativo a los efectos de factores psicológicos positivos, concretamente la resiliencia. Los resultados muestran que la autoeficacia – un componente de la resiliencia- se relacionó de forma negativa con los niveles pico de troponina y mioglobina después del evento coronario agudo. Tanto la mioglobina como la troponina son importantes enzimas cardíacas que se liberan tras la necrosis miocárdica en el contexto de un evento coronario agudo. Son considerados marcadores pronóstico dado que reflejan la magnitud de la necrosis. Nuestros resultados mostraron además que la relación entre la autoeficacia y dichos marcadores pronóstico se encontraba parcialmente mediada por el recuento de leucocitos (marcadores de inflamación). Es importante que dicho resultado permaneciera siendo significativo después de controlar por el efecto de la presencia de elevación del segmento ST, edad de los pacientes, sexo, IMC, hábito

tabáquico, HTA, diabetes, y dislipemia. Por lo tanto, la autoeficacia puede influir en el tamaño del infarto de miocardio afectando la respuesta inflamatoria, mostrando así un efecto protector.

Varios estudios coinciden en sugerir que existe una relación directa entre la inflamación en la aterosclerosis coronaria tanto en su manifestación aguda como crónica<sup>218</sup>. Estudios previos al nuestro<sup>219,220</sup> también indican que el recuento de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos al ingreso están relacionados con el pronóstico cardiovascular después de un evento coronario agudo. Además, Duivis et al<sup>221</sup> demostraron que la depresión predice la inflamación (leucocitos) en pacientes con EAC estable. Al contrario, los niveles basales de leucocitos no predicen los síntomas depresivos consiguientes, sugiriendo que la depresión es un factor de riesgo para inflamación, que en consecuencia, predice la EAC. Con nuestro estudio, nos sumamos a este conjunto de publicaciones demostrando que el efecto protector de la resiliencia en la EAC se encuentra también mediado por la inflamación. De acuerdo con investigaciones previas, nosotros asumimos que la resiliencia pudiera reducir la inflamación en lugar del camino contrario. Esta conclusión está apoyada por el hecho de que la resiliencia es un rasgo de la personalidad relativamente estable a lo largo del tiempo<sup>222, 223, 224</sup>, por lo que no puede suponerse afectada por niveles transitorios de inflamación.

Nuestros resultados son también consistentes con las investigaciones de Ikeda et al<sup>225</sup>, que indicaron que el optimismo, otro rasgo positivo de la personalidad, tiene

también efectos positivos sobre la EAC mediante la reducción de la inflamación. En particular, los autores demostraron que puntuaciones más elevadas de optimismo en general se asociaron con niveles más bajos de interleucina 6, una citoquina con un importante papel en la respuesta inflamatoria de fase aguda. El estudio de Ikeda et al.<sup>225</sup>, sin embargo, se llevó a cabo en hombres mayores sin EAC. Nuestra investigación, por lo tanto, es la primera que indica que un rasgo positivo de la personalidad tiende a reducir la inflamación en el contexto del SCA y, por ello, influye en el pronóstico de la EAC.

El mecanismo potencial a través del cual los factores psicológicos afectan el recuento de leucocitos no es del todo conocido. Duivis et al<sup>221</sup> indicaron que comportamientos no saludables explicaban la relación entre los síntomas depresivos y el subsiguiente aumentos de los niveles de citoquinas inflamatorias en pacientes con EAC estable. Sin embargo, estos autores también demostraron que la relación entre los síntomas depresivos y los niveles de leucocitos no se relacionaba con los niveles de citoquinas, IMC, índice cintura-cadera, actividad física, o el tabaco. Por lo tanto, la práctica de comportamientos dañinos para la salud no debería explicar porqué la autoeficacia influye en el recuento de leucocitos. Otras posibles explicaciones para este efecto es la influencia del estrés crónico<sup>223</sup>, las molestias al dormir o la pobre calidad del sueño<sup>221</sup>, la inducción de hipercortisolemia o la actividad vagal reducida<sup>224</sup>. Dado que la resiliencia es la capacidad de sobreponerse a eventos adversos y ser capaz de desarrollarse de forma exitosa a pesar de las circunstancias adversas, la explicación

más plausible sería que la resiliencia reduce (como si se tratase de un efecto “tampón”) los efectos negativos del estrés.

Respecto de la obesidad, definida sobre el IMC, nuestro estudio mostró que no parece estar relacionada con la severidad del evento coronario pero sí con una puntuación BARI elevada. En otras palabras, la obesidad se correlaciona con un índice de miocardio en riesgo que abarca tanto la severidad de las lesiones de las arterias coronarias como el área de miocardio subsidiaria de dichas estenosis. La relación entre el IMC y la puntuación BARI fue robusta y permaneció significativa después de ser controlada por los FRCV clásicos, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia. Por lo tanto, una de las novedades de nuestro estudio radica en que por primera vez se ha observado una relación entre la obesidad y un “score” de angiografía coronaria validado que refleja tanto extensión coronaria como el pronóstico. El hecho de que la relación fuese solo evidente en pacientes con obesidad /sobrepeso, pero no en pacientes con peso normal arroja luz sobre la fisiopatología de la obesidad y la llamada “paradoja de la obesidad” encontrada en estudios previos, ya que indica que la obesidad expresaría su efecto cardiovascular adverso principalmente entre los pacientes más obesos.

Nuestros resultados contradicen resultados previos de la literatura que apoyan esta “paradoja de la obesidad”. Estos estudios indican que la obesidad presenta un efecto protector en vez de adverso tanto en pacientes sanos como en afectados de enfermedad cardiovascular<sup>168,169</sup>. Sin embargo, no hay explicaciones suficientemente

claras de este fenómeno. En contraste con estos estudios en la presente Tesis Doctoral se ha utilizado una variable más directa para evaluar la influencia de la obesidad en la enfermedad arterial coronaria, ya que calculamos la relación entre el IMC y la cantidad de miocardio en riesgo utilizando el validado índice angiográfico coronario, BARIs<sup>190</sup>. Examinando la relación entre obesidad, EAC y miocardio en riesgo utilizando el BARIs, minimizamos los efectos de posibles factores de confusión, como la pérdida de peso por enfermedades debilitantes y tabaco frecuentemente presentes en individuos delgados, los tratamientos con betabloqueantes, fármacos antitrombóticos, intervenciones coronarias percutáneas, bypass coronarios o aumento de las tasas de sangrado<sup>226</sup>, que pudieran haber afectado a la interpretación de los resultados en algunos estudios de seguimiento que apoyan la “paradoja de la obesidad”<sup>168,169</sup>. Los efectos negativos de la obesidad en el sistema cardiovascular, al igual que en el presente trabajo, se han corroborado en otros estudios recientes en pacientes con IAM<sup>227,228</sup>. En uno de ellos, la obesidad, definida como un IMC >30 se asoció con un aumento de probabilidad de infarto y mortalidad a largo plazo en los pacientes que sufrieron un IAM<sup>227</sup>, y mayor riesgo de limitación funcional después del inicio de la EAC<sup>229</sup>. De igual manera, el estudio caso-control “INTERHEART”<sup>230</sup>, que incluyó a 15.152 pacientes con IAM y 14.820 controles de 52 países diferentes, mostró que el IMC se encontraba significativamente relacionado con el riesgo de padecer infarto de miocardio. Un estudio de Rossi et al. no consiguió encontrar una asociación entre el IMC y la carga aterosclerótica coronaria calculada mediante el score Gensini<sup>231</sup>. Sin embargo, los autores encontraron una incidencia mayor de eventos coronarios en los

pacientes obesos, un hallazgo que se encontraba solo parcialmente explicado por factores de riesgo convencionales asociados, sugiriendo que otras vías desconocidas o no consideradas pudieran estar implicadas. En nuestro estudio determinamos el área de miocardio en riesgo, que no tiene porqué estar necesariamente relacionada con la carga aterosclerótica. Cuando las lesiones coronarias se encuentran en una zona más proximal del árbol coronario, la cantidad de miocardio en riesgo aumenta. En nuestro estudio, los pacientes obesos en base a su IMC, presentaban una mayor cantidad de miocardio en riesgo. Probablemente, los pacientes obesos tienden a desarrollar lesiones coronarias en porciones más proximales de los vasos, aumentando la cantidad de miocardio en riesgo, y de esta forma empeorando su pronóstico cardiovascular.

Es interesante que en nuestro estudio la relación entre el IMC y la cantidad de miocardio en riesgo fuese más fuerte entre los pacientes con obesidad/sobrepeso que en los pacientes con IMC normal. Estos resultados podrían tener su explicación en el pequeño tamaño de muestra en los pacientes con IMC normal. Sin embargo, algunos estudios<sup>168, 232</sup> ofrecen una alternativa más plausible, estableciendo que la obesidad es más dañina entre pacientes con obesidad más severa, y solo en estos pacientes los incrementos de IMC van de la mano con los efectos adversos sobre los vasos coronarios y se correlacionan con una mayor cantidad de miocardio en riesgo. Más aun, un estudio prospectivo<sup>228</sup> publicado muy recientemente con casi 35.000 pacientes diabéticos seguidos durante una media de casi 8,7 años establece una asociación en forma de “U” entre la obesidad mediada por IMC y la mortalidad por todas las causas. Dichos resultados serían concordantes con los encontrados en

nuestro estudio, en el que quizás la parte inicial de la “U” en la relación no se pudiese de manifiesto por la poca cantidad de pacientes incluidos con IMC bajo. Por lo tanto, estas investigaciones coinciden en sugerir que los efectos nocivos de la obesidad a nivel cardiovascular aumentan de forma paralela con los incrementos del IMC.

La obesidad se correlaciona con los FRCV clásicos<sup>174,175</sup> y el síndrome metabólico<sup>176</sup>. Existe una unión fisiopatológica entre la obesidad y la EAC que probablemente va más allá de estos FRCV tradicionales. En los últimos años, diversos estudios han sugerido que la obesidad puede causar enfermedad cardiovascular a través de múltiples mecanismos que incluyen la inflamación subclínica, disfunción endotelial, aumento del tono simpático, perfiles lipídicos aterogénicos, incrementos de factores trombogénicos, y apnea obstructiva del sueño<sup>177</sup>. Datos recientes también sugieren que las adipoquinas pudieran jugar un papel importante en el desarrollo de EAC en pacientes obesos<sup>178</sup>. De esta forma, en presencia de adipoquinas en altas concentraciones, pacientes como los reclutados en nuestro estudio deberían caer en la categoría de alto riesgo según los resultados de otros estudios<sup>178</sup>, lo que concuerda con nuestros resultados. En resumen, estos estudios apoyan nuestros hallazgos en pacientes con un primer episodio de SCA: indican que la obesidad está asociada con una EAC más severa. Por lo tanto, la obesidad debiera ser tomada en consideración cuando se realiza el cálculo del riesgo cardiovascular total.

## **Capítulo VI**

### **LIMITACIONES**

## VI. LIMITACIONES

Los participantes de nuestro estudio fueron una muestra de pacientes con SCA. Investigaciones futuras deberán determinar si nuestros resultados se mantienen en muestras más amplias de individuos sanos o con EAC estable. Se utilizaron los leucocitos y neutrófilos como marcadores inflamatorios, pero no se investigó si los resultados se mantenían de forma constante en los diferentes subtipos de leucocitos<sup>233</sup> (Células T CD4 o CD8 T). Investigaciones futuras deberían también investigar si algunos de estos subtipos celulares median de forma completa la relación entre la resiliencia y la severidad del SCA.

En nuestro estudio se cuantificó la obesidad en base al IMC, lo que no incluye discriminación entre la grasa intra y extrabdominal que podría diferir en su forma de afectar al pronóstico del paciente<sup>177,234</sup>. Además, el grupo de pacientes incluidos en el grupo de IMC normal fue relativamente reducido, lo que pudiera limitar las conclusiones en este aspecto.

Finalmente, se utilizó un diseño de estudio transversal. Aunque nuestro estudio puede proporcionar importantes hipótesis, investigaciones futuras deberán determinar si nuestros resultados se mantienen de forma constante en un estudio con diseño longitudinal.

## **Capítulo VII**

### **CONCLUSIONES**

## **VII. CONCLUSIONES**

En la presente Tesis Doctoral se ha conseguido establecer la relación entre algunos de los FRCV no clásicos y su influencia sobre diversos parámetros de severidad y extensión en pacientes con SCA. Todos los factores de riesgo estudiados fueron parámetros en los que su influencia sobre el pronóstico cardiovascular no se encontraba bien establecida o aclarada.

Las conclusiones específicas fueron las siguientes:

1. En nuestro estudio no encontramos resultados significativos con respecto a la influencia de factores psicológicos “negativos” como la ansiedad, estrés o depresión en la extensión de la enfermedad coronaria y cantidad de miocardio en riesgo, o la severidad del evento coronario en pacientes que sufren un SCA. Sin embargo, se puso de manifiesto la existencia de una asociación entre la presencia de personalidad tipo D en pacientes que sufren un SCA y la extensión de la enfermedad coronaria medida a través del número de vasos coronarios enfermos y del número de stents implantados. Esta asociación, según nuestros resultados, está mediada parcialmente por la presencia de menores niveles de colesterol HDL en pacientes con personalidad tipo D, lo que indicaría su influencia sobre el perfil lipídico como principal mecanismo fisiopatológico.
2. Con respecto a los factores psicológicos “positivos”, uno de los principales resultados consistió en determinar que la resiliencia en su componente de “autoeficacia” influye de forma positiva en los pacientes que sufren un SCA

mediante una disminución del tamaño y por tanto de la severidad del infarto. Dicha influencia se encontró asociada, al menos en parte, con una acción a nivel de la respuesta inflamatoria, dado que el mayor aumento de los marcadores de necrosis miocárdica (mioglobina y troponina) estaba mediado por un aumento en el recuento de leucocitos. . Produciéndose una reducción de la respuesta inflamatoria y como consecuencia de la elevación de marcadores de necrosis miocárdica en los pacientes con mayor niveles de resiliencia-autoeficacia. De esta forma, la inflamación se posicionó como principal mecanismo fisiopatológico de la asociación encontrada.

3. La obesidad, basada en el IMC, no se relacionó con la severidad del evento coronario, pero sí de forma significativa e independiente con la cantidad de miocardio en riesgo medida por el Score BARI, resultando esta asociación significativa entre pacientes con sobrepeso/obesidad pero no en pacientes con IMC normal. Estos hallazgos corroboran los sugeridos en estudios previos, que parecen indicar que la obesidad pudiera ejercer su efecto perjudicial a nivel cardiovascular a partir de cifras elevadas de IMC, pero no dentro de rangos normales del mismo, sin encontrar en este estudio un claro mecanismo fisiopatológico para su explicación salvo las hipótesis elaboradas por estudios previos.

Los resultados de la presente Tesis Doctoral sugieren hipótesis que animan a la realización investigaciones futuras para determinar si la terapia psicológica en estadios

tempranos en ECV aumenta la resiliencia en pacientes de alto riesgo, mejorando así probablemente su pronóstico cardiovascular. También refuerzan la necesidad de incluir los factores psicológicos como elementos importantes en el cálculo del riesgo cardiovascular total. Finalmente, abre puertas al entendimiento de la fisiopatología de la obesidad y alienta a la utilización de la obesidad en el cálculo del riesgo CV total del paciente.

## VII. CONCLUSIONS

In this Doctoral Thesis we managed to establish an association among some “non-classic” CVRFs and their influence in several markers of severity and extension in patients with ACS. All the investigated CVRF were parameters without well established impact in cardiovascular prognosis.

The specific conclusion were the following:

1. No significant results were found regarding the impact of negative psychological factors like anxiety stress or depression on the extension of the coronary artery disease, the amount of myocardium at risk or the severity of the ACS. However, the presence of type “D” personality was significantly associated extension of CAD as assessed by the number of obstructed coronary arteries and the number of implanted stents. This association was partially mediated by the presence of lower levels of HDL cholesterol in patients with type “D” personality that would suggest the influence of lipid profile as the main pathophysiological mechanism.
2. Regarding positive psychological factors, the main result was to determine that “self efficacy”, a component of resilience, had a positive influence in patients suffering an ACS by reducing the size and therefore the severity of the myocardial infarction. This influence was associated, at least in part, to an inflammatory response, because the increased levels of necrosis cardiac markers (Troponin-I and Mioglobin) was mediated by the leukocytes account. A

reduced inflammatory response and therefore lower levels of necrosis cardiac markers were shown in patients with higher Resilience-autoefficacy. Thus, inflammation was positioned as the main pathophysiological mechanism.

3. Obesity, as assessed by BMI, was not related to the severity of the coronary event, but was significantly and independently associated to the amount of myocardium at risk assessed by BARI score. This association was significant in overweight/obese patients but not in patients with normal BMI. These findings are supported by previous studies which suggest that obesity would exert its cardiovascular harmful effect only beyond certain elevated levels of BMI but not within the normal range. We did not find a clear pathophysiological mechanism to explain it but the hypothesis previously elaborated by other studies.

The results of this Doctoral Thesis suggest some hypothesis that encourage future research to determine whether an early psychological therapy in CVD enhance resilience in high-risk patients improving their CV prognosis. Our findings also strengthen the necessity of including psychological factors as important items to assess the total cardiovascular risk. Finally, we have also help to clarify the pathophysiology of obesity and encourage to use obesity measures to calculate the CV risk.

## **Capítulo VIII**

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life, Word Health Organization, 2002.
2. Dahöf B. Cardiovascular disease risk factors: Epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol* 2010; 105 (1Suppl):3A-9A
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causa de muerte [citado 12 Feb 2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology. Sophia Antipolis. 2012.
5. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, De Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Ergón; 2003.
6. Ferreria-Gonzalez I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67: 139-144
7. Ferreira-Gonzalez I. Epidemiología de la enfermedad coronaria . *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:139–144
8. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del Síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66: 472-81

9. Biasillo G, Leo M, Della Bona R, Biasucci LM Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bench to bedside and back. *Intern Emerg Med.* 2010;5:225-33.
10. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006; 6: 21A-30A.
11. González-Maqueda I. Efectos extrapresores de los fármacos antihipertensivos. Implicaciones para la prevención de la aterotrombosis. En: González-Juanatey JR. Tratamiento combinado en hipertensión arterial. Monografías Sociedad Española de Cardiología 2010:13-30.
12. Anitschkow N N, Chalator S. Über experimentelle Choleserinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl Allg Pathol* 1913;24:1-9
13. Ginsber HN. Is Hypertriglyceridemia a Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease? A Simple Question with a Complicated Answer. *Ann Intern Med.* 1997;126:912-4.
14. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM, for the Cardiovascular Health Study. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.

15. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008;359-72.
16. Arrebola-Moreno AL, Dúngu J, Kaski JC. Treatment strategies for chronic stable angina. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 ;12:2833-44
17. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 ;27:1341-81.
18. Malek, AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035-42.
19. Rosenberg RD, Aird WC: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340:1555-64
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-35
21. Fuster V, Moreno PR, Frayd ZA et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving Concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:937-954

22. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005; 353:1685-1695
23. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488
24. Lee KW, Lip GY, Tayebjje M, et al. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary síndromes. *Blood* 2005; 105:526-532.
25. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1716-1718
26. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
27. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
28. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16 Suppl 2:S58-60
29. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year

follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702–706

30. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35: 186–193.

31. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaschke TF. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040–H1045.

32. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.

33. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701

34. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22: 1542–1550.

35. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
36. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410
37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1–113.

38. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovi S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131–136.
39. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176
40. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.
41. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104: 1694–1740.
42. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424–432.
43. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:269–276.

44. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.

45. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.

46. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.

47. Conroy RM, Pyörala K, Fitzgerald AP, Sans S, Nenotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.

48. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version

2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701

49. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The Framingham heart study. *Circulation* 2009; 119:3078-84.

50. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1791-6.

51. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.

52. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:95-106.

53. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286:180-7.

54. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
55. Domanski, MJ, 2007. Primary Prevention of Coronary Artery Disease *N Engl J Med*. 2007 ;357:1543-5
56. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med*. 2005;165:138-45.
57. Davidson KW. Emotional predictors and behavioral triggers of acute coronary syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 2:S15–9.
58. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1237– 46.
59. Dimsdale JE, Moss J. Short term catecholamine response to psychological stress. *Psychosom Med* 1980;42:493–7.
60. Deanfield J, Shea M, Kensett M, et al. Silent myocardial ischaemia due to mental stress. *Lancet* 1984;2:1001–5.
61. Rozanski A, Bairey C, Krantz D, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988;318:1005–12.

62. Schwartz PJ, Zaza A, Locati E, Moss AJ. Stress and sudden death: the case of the long QT syndrome. *Circulation* 1991;83 Suppl II: II71– 80.
63. Arrebola-Moreno AL, Recio-Mayoral A, Kaski JC. Papel de la microcirculación coronaria en las enfermedades cardíacas. *Cardiocoore*. 2011;46:161–166
64. Lampert R, Jain D, Burg M, Batsford W, McPherson C. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000;101:158–64
65. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,646 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953– 62.
66. Theorell T, Tsutsumi A, Hallquist J, et al. Decision latitude, job strain, and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. *Am J Public Health* 1998;88:382– 8
67. Schulz R, Beach S. Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study. *JAMA* 1999;282:2215–9.
68. Shaw W, Patterson T, Ziegler M, Dimsdale J, Grant I. Accelerated risk of hypertensive blood pressure recordings among Alzheimer caregivers. *J Psychosom Res* 1999;46:215–27.

69. Von Kanel R, Dimsdale J, Adler K, Patterson T, Mills P, Grant I. Exaggerated plasma fibrin formation (D-dimer) in elderly Alzheimer caregivers as compared to non-caregiving controls. *Gerontology* 2005;51:7–13.
70. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak M, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1626–34.
71. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 1;51(13):1237-46. Review.
72. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 29;56:38-46.
73. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010 29;56:31-7.
74. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
75. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychol Bull* 2005;131:260–300.

76. Krantz DS, McCeney MK. Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease. *Annu Rev Psychol* 2002;53:341–369.

77. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:936-46

78. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: A systematic review. *JAMA*. 2008;300:2161-71

79. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction *J Gen Intern Med*. 2006;21:30-8. Review

80. Dragu R, Khoury S, Zuckerman R, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, Kapeliovich M, Beyar R, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2008;196:405-12

81. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049–1053.

82. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996;347:417- 21.
83. Costa PT, McCrae RR. Neuroticism, somatic complaints, and disease: is the bark worse than the bite? *J Pers* 1987;55:299- 316.
84. Amelang M. Using personality variables to predict cancer and heart disease. *Eur J Pers* 1997;11:319-42.
85. Asendorpf JB. Social inhibition: a general-developmental perspective. In: Traue HC, Pennebaker JW, editors. *Emotion, Inhibition, and Health*. Seattle, WA: Hogrefe and Huber Publishers, 1993. pp. 80- 99.
86. Gross JJ, Levenson RW. Hiding feelings: the acute effects of inhibiting negative and positive emotion. *J Abnorm Psychol* 1997;106:95-103.
87. Brosschot JF, Thayer JF. Anger inhibition, cardiovascular recovery, and vagal function: a model of the links between hostility and cardiovascular disease. *Ann Behav Med* 1998;20:326- 32.
88. Horsten M, Ericson M, Perski A, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-GomeÅr K. Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women. *Psychosom Med* 1999;61:49-57.

89. Matthews KA, Owens JF, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Jansen- McWilliams L. Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? *Psychosom Med* 1998;60:633-8.
90. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study: III. Eightyear incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980; 111:37- 58.
91. Graves PL, Mead LA, Wang NY, Liang K, Klag MJ. Temperament as a potential predictor of mortality: evidence from a 41-year prospective study. *J Behav Med* 1994;17:111- 26.
92. Von Dras DD, Siegler IC. Stability in extraversion and aspects of social support at midlife. *J Pers Soc Psychol* 1997;72:233-41.
93. Frasure-Smith N, LespeÂrance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919 -24.
94. Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res.* 2000;49:255-66. Review
95. Denollet J, Pedersen SS, Vrints CJ, Conraads VM. Usefulness of type D personality in predicting five-year cardiac events above and beyond concurrent symptoms of stress in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2006;97:970-3

96. Denollet J. Personality and coronary heart disease: the Type D Scale-16 (DS16). *Ann Behav Med.* 1998;20:209–215.
97. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010 ;105:1555-60
98. Coyne JC, Jaarsma T, Luttik ML, van Sonderen E, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Lack of prognostic value of type D personality for mortality in a large sample of heart failure patients. *Psychosom Med.* 2011;73:557-62.
99. Tugade MM, Fredrickson BL, Barrett LF. Psychological resilience and positive emotional granularity: Examining the benefits of positive emotions on coping and health. *J Pers.* 2004;72:1161-90
100. Tindle HA, Chang YF, Kuller LH, Manson JE, Robinson JG, Rosal MC, Siegle GJ, Matthews KA Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women’s Health Initiative. *Circulation.* 2009;120:656-62
101. Giltay EJ, Kamphuis MH, Kalmijn S, Zitman FG, Kromhout D. Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death: The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:431-6
102. Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P, Kawachi I. Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Psychosom Med.* 2001;63:910-6

103. Ali MM, Dwyer DS, Vanner EA, Lopez A. Adolescent propensity to engage in health risky behaviors: The role of individual resilience. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7:2161-76.

104. Bonanno GA . Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol*. 2004;59:20-8

105. Seery MD. Resilience: A silver lining to experiencing adverse life events? *Current Directions of Psychological Science*, 2011 20: 390-394.

106. Zautra AJ, Hall JS, Murray KE. Resilience: A new definition of health for people and communities. In J. W. Reich, A. J. Zautra, & J. S. Hall (Eds.), *Handbook of adult resilience* 2010 pp. 3-29. New York: The Guilford Press.

107. Fry PS, Keyes CL. *New frontiers in resilient aging: Life-strengths and well-being in late life*. 2010. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

108. Hartley MT. Assessing and Promoting Resilience: An Additional Tool to Address the Increasing Number of College Students With Psychological Problems. *Journal of College Counseling* 2012: 15, 37–51

109. Giltay EJ, Kamphuis MH, Kalmijn S, Zitman FG, Kromhout D. Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death: The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:431-6

110. Tugade MM, Fredrickson BL. Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences. *J Pers Soc Psychol*. 2004;86:320-33

111. Tugade MM, Fredrickson BL, Barrett LF. Psychological resilience and positive emotional granularity: Examining the benefits of positive emotions on coping and health. *J Pers.* 2004;72:1161-90.

112. Chan IW, Lai JC, Wong KW. Resilience is associated with better recovery in Chinese people diagnosed with coronary heart disease. *Psychology and Health.* 2006;21: 335-349.

113. Feder A, Nestler EJ, Westphal M, Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience to stress. In J. W. Reich, A. J. Zautra, & J. S. Hall (Eds.), *Handbook of adult resilience 2010* pp. 35-54. New York: The Guilford Press.

114. Waite P, Richardson G: Determining the efficacy of resilience training in the worksite. *J Allied Health.* 2004 Fall;33:178-83.

115. Bradshaw B, Richardson G, Kumpfer K, Carlson J, Stanchfield J, Overall J, Brooks A, Kulkarni K: Determining the efficacy of a resiliency training approach in adults with type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 2007; 33:650-659.

116. Steensma H, Den Heijer M, Stallen V: Research note: effects of resilience training on the reduction of stress and depression among Dutch workers. *International Quarterly of Community Health Education* 2006; 27:145-159.

117. Bauman AE: Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000-2003. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2004, 7:6-19.

118. Southwick S, Vythilingam M, Charney D: The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology* 2005, 1:255-291.

119. Salmon P: Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. *Clinical Psychology Review* 2001, 21:33-61

120. Burton NW, Pakenham KI, Brown WJ. Evaluating the effectiveness of psychosocial resilience training for heart health, and the added value of promoting physical activity: a cluster randomized trial of the READY program. *BMC Public Health*. 2009;9:427.

121. Manzoni GM, Castelnuovo G, Proietti R. Assessment of psychosocial risk factors is missing in the 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1569-70; author reply 1571.

122. Dimsdale JE. What does heart disease have to do with anxiety? *J Am Coll Cardiol*. 2010 ;56:47-8.

123. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav Immun*. 2006;20:113-9.

124. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorrhology, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: Implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Thromb Res*. 2007;120:819-47. Review.

125. Stewart JC, Janicki-Deverts D, Muldoon MF, Kamarck TW. Depressive Symptoms Moderate the Influence of Hostility on Serum Interleukin-6 and C-Reactive Protein. *Psychosom. Med.* 2008; 70: 197-204
126. Strike PC, Steptoe A. Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:337–347.
127. Sher L. Type D personality: the heart, stress, and cortisol . *QJM.* 2005 May;98(5):323-9. Review.
128. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.* 2001;7:541-7. Review
129. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34:13-25. Review
130. Ziegelstein RC1, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Depression and Coronary Artery Disease: Is There a Platelet Link? *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1366-8.
131. Parakh K, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet function in patients with depression. *South Med J* 2008;101:612–617.
132. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993;60:2319–2322.

133. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav Immun* 2006;20:113–119.
134. Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D, Vilahur G, Burg MM, Chaplin W, Fuster V, Davidson KW, Badimon JJ. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J* 2010;31: 1573–1582.
135. Aschbacher K, Mills PJ, von Kanel R, Hong S, Mausbach BT, Roepke SK, Dimsdale JE, Patterson TL, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Grant I. Effects of depressive and anxious symptoms on norepinephrine and platelet P-selectin responses to acute psychological stress among elderly caregivers. *Brain Behav Immun* 2008;22: 493–502.
136. Barton DA, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, Haikerwal D, Brenchley C, Socratous F, Kaye DM, Schlaich MP, Hickie I, Lambert GW. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens* 2007;25:2117–2124.
137. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987, 113:1489–1494;
138. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90:779–785
139. De Guevara MS, Schauffele SI, Nicola-Siri LC, Fahrner RD, Ortiz-Fragola E, Martinez-Martinez JA, et al. Worsening of depressive symptoms 6 months after an acute

coronary event in older adults is associated with impairment of cardiac autonomic function. *J Affect Disord* 2004; 80:257–262,

140. Kamphuis, MH et al. Autonomic dysfunction: a link between depression and cardiovascular mortality? The FINE Study. *Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007, 14:796–802

141. McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dube MP, Theroux P, Rouleau GA, Duan Q, et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med* 2006; 68:187–200

142. Wulsin LR, Barsky AJ. Psychiatric and behavioral aspects of Cardiovascular Disease. En: *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*/Peter Libby et al. 8th ed. 2008, 2119-2134

143. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychological interventions for patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *Arch Intern Med*. 1996; 156:745–752.

144. Gidron Y, Armon T, Gilutz H, Huleihel M. Psychological factors correlate meaningfully with percent-monocytes among acute coronary syndrome patients. *Brain Behav Immun*. 2003;17:310-5

145. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A, Ageno W, Gianni M, Gaudio G, Grandi AM, Cosentino M, Venco A. Neutrophils and clinical outcomes in

patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106:591-9.. Review.

146. Southam, MA, Agras, WS. Stress and stress management in coronary heart disease. In: *Coronary prevention: A clinical guide*, Hutchinson, RG (Ed), Year Book Medical Publishers, Chicago 1985. p.145.

147. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1626.

148. Garland EL, Gaylord SA, Fredrickson BL. Positive reappraisal mediates the stress-reductive effects of mindfulness: An upward spiral process. *Mindfulness* 2011;2.1: 59-67

149. Biofeedback for hypertension. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1985; 102:709.

150. Agras WS. Behavioral approaches to the treatment of essential hypertension. *Int J Obes* 1981; 5 suppl 1:173.

151. Benson H. The relaxation response: history, physiological basis and clinical usefulness. *Acta Med Scand Suppl* 1982; 660:231.

152. Patel C, Carruthers M. Coronary risk factor reduction through biofeedback-aided relaxation and meditation. *J R Coll Gen Pract* 1977; 27:401.

153. Thoresen CE, Friedman M, Gill JK, Ulmer DK. The recurrent coronary prevention project. Some preliminary findings. *Acta Med Scand Suppl* 1982; 660:172.

154. Blumenthal JA, Williams RS, Williams RB Jr, Wallace AG. Effects of exercise on the Type A (coronary prone) behavior pattern. *Psychosom Med* 1980; 42:289.

155. Weaver KE, Llabre MM, Durán RE, Antoni MH, Ironson G, Penedo FJ, Schneiderman N. A Stress and Coping Model of Medication Adherence and Viral Load in HIV-Positive Men and Women on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Health Psychol.* 2005;24:385-92

156. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation.* 2012;125:1695-703.

157. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898–918.

158. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67:968–77.

159. Lavie CJ, Messerli FH. Cardiovascular adaptation to obesity and hypertension. *Chest*. 1986;90:275–9.
160. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet*. 1982;2:1165–8.
161. Lavie CJ, Ventura HO, Messerli FH. Left ventricular hypertrophy: its relation to obesity and hypertension. *Postgrad Med*. 1992;91:134–43.
162. Lavie CJ, Milani RV, Morshedi A. Impact of obesity on inflammation and metabolic syndrome in coronary patients and effects of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:177A–8A.
163. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol*. 1997;79:397–401.
164. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and effects of cardiac rehabilitation in CHD patients with metabolic syndrome. *Circulation*. 2002;106:712.
165. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968–77.
166. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322:882–9.
167. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al.

Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006;355:763–78.

168. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006;368:666–78.

169. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity.* 2008;16:442–50.

170. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2002 Feb 20;39(4):578-84.

171. Dores H, de Araújo Gonçalves P, Carvalho MS, Sousa PJ, Ferreira A, Cardim N, Carmo MM, Aleixo A, Mendes M, Machado FP, Roquette J, Marques H. Body mass index as a predictor of the presence but not the severity of coronary artery disease evaluated by cardiac computed tomography. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 ;21:1387-93

172. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:817-21.

173. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1683-701.

174. Cordero A, León M, Andrés E, Ordoñez B, Laclaustra M, Grima A, et al. MESYAS Registry investigators Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Prev Med.* 2009;48:134-9.
175. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:140–9
176. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Investigadores del registro MESYAS. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:797–806.
177. Litwin SE. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:616–9
178. Oliveira CS, Giuffrida FM, Crispim F, Saddi-Rosa P, Reis AF. ADIPOQ and adiponectin: the common ground of hyperglycemia and coronary artery disease? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:446-54
179. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:159-65
180. Salazar MR, Carbajal HA2, Espeche WG, Aizpurúa M, Maciel PM, Reaven GM. Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *Am J Med.* 2014;127:152-7.
181. Zigmond AS, Snaith, RP, The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 67:361-70

182. Holmes TH, Rahe R.H. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res.*1967 11:213-8.
183. González de la Rivera JL, Morera, A. La valoración de sucesos vitales: Adaptación española de la escala de Holmes y Rahe *Psiquis.* 1983 4: 7-11
184. Wagnild GM, Young H.M. 1993. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas* 1993 1:165-78.
185. Rodríguez M, Pereyra MG, Gil E, Jofré, M, De Bortoli M, Labiano, LM. Propiedades psicométricas de la escala de resiliencia versión argentina. *Evaluar* 2009; 9, 72–82.
186. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med.* 2005;67:89-97
187. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71.
188. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review.* 1988;8: 77-100.
189. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press 1983.
190. Graham MM, Faris PD, Ghali WA, Galbraith PD, Norris CM, Badry JT, et al, APPROACH Investigators (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease. Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort. *Am Heart J.* 2001;142:254-61.

191. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Coron Artery Dis.*1992;3:1189-207.

192. Moral S, Rodríguez-Palomares JF, Descalzo M, Martí G, Pineda V, Otaegui I, García Del Blanco B, Evangelista A, García-Dorado D. Quantification of myocardial area at risk: validation of coronary angiographic scores with cardiovascular magnetic resonance methods. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:1010-7.

193. Ortiz-Pérez JT, Lee DC, Meyers SN, Davidson CJ, Bonow RO, Wu E Determinants of myocardial salvage during acute myocardial infarction: evaluation with a combined angiographic and CMR myocardial salvage index. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:491-500.

194. Ortiz-Pérez JT, Meyers SN, Lee DC, Kansal P, Klocke FJ, Holly TA, Davidson CJ, Bonow RO, Wu E. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2007 ;28:1750-8

195. Eknoyan, G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;23: 47–51

196. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004 Jan 10;363(9403):157-63

197. Montero I, León OG. A guide for naming research studies in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2007; 7, 847-862.
198. Ramos-Alvarez MM, Moreno-Fernández MM, Valdés-Conroy B, Catena, A. . Criteria of the peer review process for publication of experimental and quasi experimental research in Psychology: A guide for creating research papers. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2008; 8, 751-764.
199. Preacher K J, Hayes, AF. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods* 2008; 40, 879-891.
200. Burnham KP, Anderson DR. Model selection and multimodel inference: A practical information-theoretic approach, 2nd ed. Springer-Verlag 2002
201. Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, James M, Cook TJ, Kristianson K, et al. Weight-change as a prognostic marker in 12 550 patients following acute myocardial infarction or with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006 ;23:2755-62.
202. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: Evidence from research on the Type D (distressed) personality profile. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010; 3, 546-557.
203. O'Dell KR, Masters KS, Spielmans GI, Maisto, SA. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research* 2011, 71, 199–206.

204. Einvik G, Dammen T, Hrubos-Strøm H, Namtvedt SK, Randby A, Kristiansen HA, Somers VK, Nordhus IH, Omland T. Prevalence of cardiovascular risk factors and concentration of C reactive protein in type D personality persons without cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18:504-9

205. Mommersteeg PM, Kupper N, Denollet, J. Type D personality is associated with increased metabolic syndrome prevalence and an unhealthy lifestyle in a crosssectional Dutch community sample. *BMC Public Health* 2010; 10, 714.

206. Svansdottir E, Denollet J, Thorsson B, Gudnason T, Halldorsdottir S, Gudnason V, van den Broek KC, Karlsson HD. Association of Type D personality with unhealthy lifestyle, and estimated risk of coronary events in the general Icelandic population. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:322-30

207. Messerli-Bürgy N, Barth J, von Känel R, Schmid JP, Saner H, Znoj H. Maladaptive emotion regulation is related to distressed personalities in cardiac patients. *Stress Health.* 2012;28:347-52

208. Grynberg D, Gidron Y, Denollet J, Luminet O. Evidence for a cognitive bias of interpretation toward threat in individuals with a type D personality. *J Behav Med.* 2012;35:95-102.

209. Williams L, O'Connor RC, Howard S, Hughes BM, Johnston DW, Hay JL, O'Connor DB, Lewis CA, Ferguson E, Sheehy N, Grealay MA, O'Carroll RE. Type-D personality

mechanisms of effect: The role of healthrelated behavior and social support. *J Psychosom Res.* 2008 ;64:63-9

210. Fischer Aggarwal BA, Liao M, Mosca L. Physical activity as a potential mechanism through which social support may reduce cardiovascular disease risk. *J Cardiovasc Nurs.* 2008 ;23:90-6

211. Conraads VM, Denollet J, De Clerck LS, Stevens WJ, Bridts C, Vrints CJ .Type D personality is associated with increased levels of TNF-alpha and TNF-alpha receptors in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;113:34-8

212. Denollet J, Vrints CJ, Conraads VM. Comparing Type D personality and older age as correlates of tumor necrosis factor-alpha dysregulation in chronic heart failure. *Brain Behav Immun.* 2008;22:736-43

213. Denollet J, Schiffer AA, Kwaijtaal M, Hooijkaas H, Hendriks EH, Widdershoven JW, Kupper N. Usefulness of Type D personality and kidney dysfunction as predictors of interpatient variability in inflammatory activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103:399-404

214. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.

215. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:2769-75
216. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002;137:563-70
217. O'Dell KR, Masters KS, Spielmans GI, Maisto SA. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. *J Psychosom Res*. 2011 ;71:199-206
218. He LP<sup>1</sup>, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: A meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*. 2010;96:339-46
219. Cabrerizo García S JL, Zalba E B, Pérez C J, Ruiz R F. Leukocyte count as a risk factor for coronary adverse events among patients admitted for an acute coronary syndrome. *Rev Med Chil*. 2010 ;138:274-80
220. Dragu R, Khoury S, Zuckerman R, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, Kapeliovich M, Beyar R, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2008 ;196:405-12.

221. Duivis HE, Kupper N, Penninx BW, Na B, de Jonge P, Whooley MA .Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: Prospective findings from the Heart and Soul Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 ;38:479-87
222. Bonanno, GA. Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol*. 2004 ;59:20-8.
223. Seery MD. Resilience: A silver lining to experiencing adverse life events? *Current Directions of Psychological Science*, 2011 20: 390-394.
224. Wagnild, GM. A review of the resilience scale. *J Nurs Meas*. 2009;17(2):105-13.
225. Ikeda A, Schwartz J, Peters JL, Fang S, Spiro A 3rd, Sparrow D, Vokonas P, Kubzansky LD. Optimism in relation to inflammation and endothelial dysfunction in older men: The VA Normative Aging Study. *Psychosom Med*. 2011;73:664-71
226. Andreotti F, Rio T, Lavorgna A. Body fat and cardiovascular risk: understanding the obesity paradox. *Eur Heart J*. 2009;30:752-4.
227. Simpson CR, Buckley BS, McLernon DJ, Sheikh A, Murphy A, Hannaford PC. Five-year prognosis in an incident cohort of people presenting with acute myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2011;6.
228. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Li W, Johnson J, Heymsfield SB, Cefalu WT, Ryan DH, Hu G Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 ;130:2143-51

229. Britton A, Brunner A, Kivimaki E, Shipley MMJ. Limitations to functioning and independent living after the onset of coronary heart disease: what is the role of lifestyle factors and obesity? *Eur J Public Health*. 2012;22:831-5.
230. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case---control study. *Lancet*. 2004;364:52.
231. Rossi R, Iaccarino D, Nuzzo A, Chiurlia E, Bacco L, Venturelli A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:86-93.
232. Ellis SG, Elliott J, Horrigan M, Raymond RE, Howell G. Low, normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other complications with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1996;78:642-6.
233. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vander's human physiology*. New York: McGraw-Hill. 2011
234. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877-86.



## **ANEXOS**

## ANEXO I. Comité Ético



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Miguel Ángel Calleja Hernández, Secretario y Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen de las Nieves

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Dr. José Antonio Ramírez Hernández para que se realice el proyecto titulado: "Impacto de los Factores psicológicos en los síndromes coronarios agudos : incidencia mecanismos fisiopatológicos y procedimientos de intervención (Estudio P y SCA)" del Servicio de Cardiología y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en este centro por el Dr. Jose Antonio Ramirez Hernández como investigador principal y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a veintidós de abril de dos mil ocho.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández  
Firmado

Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
Avda. Fuerzas Armadas, 2. 18014 - Granada.  
Tel: 958 02 00 00. Fax: 958 02 01 32



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

D ALBERTO PUERTAS PRIETO, SECRETARIO DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que esta comisión ha considerado valorar favorablemente el proyecto presentado por D. Jose Antonio Ramirez Hernandez como investigador principal titulado "Impacto de los factores psicológicos en los síndromes coronarios agudos: incidencia, mecanismos fisiopatológicos y procedimientos de intervención (Estudio PySCA)".

Lo que firmo en Granada a veintiuno de abril de dos mil ocho.

Secretario de la C. de Investigación  
Fdo: Alberto Puertas Prieto



C.S. 7/1

Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
Avda. Fuerzas Armadas, 2-18014 - Granada  
Tel. 958 02 60 00. Fax. 958 02 01 32

## ANEXO II. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estimado/a paciente:

Su médico ha planteado la posibilidad de participar en el estudio **“PySCA: IMPACTO DE LOS FACTORES PSICOLÓGICOS EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS: INCIDENCIA, MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, Y PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN.”**

La causa principal e inmediata de la enfermedad coronaria y de sus manifestaciones clínicas es la aterosclerosis. Conocemos relativamente bien el impacto que algunos factores, llamados de riesgo (por ejemplo, el tabaquismo y/o la diabetes), tienen en el desarrollo de esta enfermedad, pero, es imprescindible estudiar con mayor precisión la influencia que ejercen otros factores relacionados con aspectos psicológicos, como la personalidad, el estrés, o la depresión.

El objetivo de este estudio es determinar el grado en que factores emocionales y de personalidad, evaluados mediante unos cuestionarios, podrían influir, en parte, en la enfermedad coronaria y/o en los resultados clínicos tras una intervención coronaria. Asimismo, pretendemos determinar cuál podría ser la vía de acción de estos factores psicológicos en el desarrollo y evolución de la enfermedad. Durante la fase de hospitalización evaluaremos mediante cuestionarios estandarizados el tipo de personalidad, estilo de vida y otros factores relevantes. Así mismo, además de las determinaciones analíticas habituales se le hará durante el ingreso determinación en sangre de marcadores inflamatorios, se requerirá una muestra de 20 mL.

**Su participación en el estudio es VOLUNTARIA.** Tiene derecho a retirar su consentimiento en cualquier momento, sin estar obligado a explicar los motivos, y sin que por ello surja ningún tipo de perjuicio en la atención sanitaria recibida.

De acuerdo la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En caso de que se le haga una entrevista, el contenido de la misma se grabará y se transcribirá sin incluir información de identificación personal. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. **Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.**

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. Firmando este consentimiento

usted acepta que sus datos personales sean utilizados única y exclusivamente a efectos de poder llevar a cabo el estudio citado y para ningún otro fin.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Por favor, trate con su médico cualquier duda o motivo de preocupación que pueda tener con respecto a su participación en este estudio. Si usted tiene alguna pregunta, le rogamos que se ponga en contacto con:

Prof. / Dr. :.....(Teléfono:.....)

Su consentimiento no exime a los responsables del estudio de sus obligaciones y sus derechos legales no se verán afectados.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre (en letra de imprenta) y firma del paciente:

Nombre: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del médico encargado:

Nombre: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE EL PACIENTE

Número de identificación del paciente

Nombre

Apellidos

NHC

Fecha de evento clínico

Fecha realización análisis

Fecha realización test

Fecha realización de coronariografía

Fue la coronariografía previa al tests      Sí                  No

Peso                  Kg

Talla                  cm

IMC

Índice cintura/cadera                  Cintura                  cm                  Cadera  
cm

Número de cigarrillos que fuma actualmente

Nivel de estudios      Sin estudios      Graduado      Secundaria      F. Profesional  
Universitario

Estado Civil      Soltero      Casado      Divorciado      Viudo

Profesión

Antecedentes familiares de CI (Cardiopatía Isquémica)

## **ANEXO IV. ESCALAS Y CUESTIONARIOS**

**RS (Wagnild y Young)**

Rodee con un círculo el número que indique hasta qué punto está de acuerdo o en desacuerdo con la frase de la izquierda

	Desacuerdo				Acuerdo		
Cuando hago planes los sigo hasta el final	1	2	3	4	5	6	7
Habitualmente, de una manera u otra, salgo adelante	1	2	3	4	5	6	7
Soy capaz de depender sólo de mí mismo mejor que lo hace nadie	1	2	3	4	5	6	7
Mantener mi interés por las cosas es importante para mí	1	2	3	4	5	6	7
Puedo vivir solo si es necesario	1	2	3	4	5	6	7
Me siento orgulloso de haber conseguido cosas en mi vida	1	2	3	4	5	6	7
Habitualmente hago las cosas a mi ritmo	1	2	3	4	5	6	7
Soy amigo de mí mismo	1	2	3	4	5	6	7
Siento que puedo manejar varias cosas al mismo tiempo	1	2	3	4	5	6	7
Soy resolutivo/decidido	1	2	3	4	5	6	7
Me preocupa a menudo donde irá a parar todo esto	1	2	3	4	5	6	7
Me tomo las cosas con calma	1	2	3	4	5	6	7
Puedo con los momentos difíciles porque ya los he experimentado antes	1	2	3	4	5	6	7
Tengo autodisciplina	1	2	3	4	5	6	7
Mantengo mi interés por las cosas	1	2	3	4	5	6	7
Habitualmente puedo encontrar algo que me hace sonreír	1	2	3	4	5	6	7
Mi fe en mí mismo me permitió atravesar los tiempos difíciles	1	2	3	4	5	6	7
Soy alguien en quien la gente puede confiar en una emergencia	1	2	3	4	5	6	7
Habitualmente puedo ver una situación desde diferentes puntos de vista	1	2	3	4	5	6	7
A veces me obligo a hacer cosas tanto si tengo ganas como si no	1	2	3	4	5	6	7
Mi vida tiene sentido	1	2	3	4	5	6	7
No me entretengo en cosas en las que nada puedo hacer	1	2	3	4	5	6	7
Cuando estoy en una situación difícil encuentro por lo general un modo de salir de ella	1	2	3	4	5	6	7
Tengo fuerza suficiente para hacer lo que tengo que hacer	1	2	3	4	5	6	7
No importa que haya gente a quien no le caigo bien	1	2	3	4	5	6	7

**Denollet (D)**

Debajo encontrará una serie de afirmaciones que la gente usamos a menudo para describirnos a nosotros mismo. Lea cada una y marque con una X en la casilla que mejor indique cómo la frase le describe a usted. No hay respuestas correctas ni incorrectas. Su propia opinión es lo único que importa.

	Falso	Más bien Falso	Neutral	Más bien Verdad	Verdad
	0	1	2	3	4
1. No me cuesta establecer relación cuando me encuentro con alguien					
2. A menudo me conmocionan cosas sin importancia					
3. Hablo con frecuencia a los extraños					
4. A menudo me siento feliz					
5. A menudo me siento irritado					
6. A menudo me siento inhibido en las relaciones sociales					
7. Adopto un punto de vista pesimista sobre las cosas					
8. Siento que es difícil iniciar una conversación					
9. A menudo estoy de mal humor					
10. Soy una persona cerrada					
11. Prefiero ser distante de la gente					
12. A menudo me encuentro a mí mismo preocupándome por algo					
13. A menudo me encuentro deprimido					
14. Cuando estoy con gente, no encuentro de qué puede ser acertado hablar					

**STAI-E**

Describa como se siente AHORA

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
Me siento calmado				
Me siento seguro				
Me siento tenso				
Estoy contrariado				
Me siento a gusto				
Me siento alterado				
Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras				
Me siento descansado				
Me siento angustiado				
Me siento confortable				
Tengo confianza en mí mismo				
Me siento nervioso				
Estoy desosegado				
Me siento muy atado				
Estoy relajado				
Me siento satisfecho				
Estoy preocupado				
Me siento aturdido				
Me siento alegre				
En este momento me siento bien				

**STAI-R**

Describe como se siente HABITUALMENTE

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
Me siento bien				
Me canso rápidamente				
Siento ganas de llorar				
Me gustaría ser tan feliz como otros				
Pierdo oportunidades por no decidirme rápido				
Me siento descansado				
Soy una persona tranquila				
Veó que las dificultades se amontonan				
Me preocupo demasiado por cosas sin importancia				
Soy feliz				
Suelo hacer las cosas demasiado seriamente				
Me falta confianza en mí mismo				
Me siento seguro				
No suelo afrontar las crisis o las dificultades				
Me siento triste				
Estoy satisfecho				
Me rondan y molestan pensamientos sin importancia				
Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos				
Soy una persona estable				
Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado				

**SRRS (Social Readjustment Rating Scale) de Holmes y Rahe**

Marque con una X si ha sufrido a lo largo de su vida alguna de estas situaciones

1	Muerte del cónyuge	100
2	Separación o divorcio	70
3	Proceso judicial o problemas legales graves pudiendo terminar en encarcelamiento	68
4	Muerte de un familiar cercano (padre, hijos,...)	65
5	Enfermedad o accidente que ha requerido hospitalización	55
6	Contraer matrimonio	50
7	Quedarse sin trabajo	47
8	Jubilación laboral	45
9	Reconciliación con el cónyuge	44
10	Enfermedad de un miembro de la familia o mejoría marcada de una enfermedad crónica de un miembro de la familia	42
11	Rotura de un noviazgo o relación similar	40
12	Embarazo	39
13	Incorporación de un nuevo miembro a la familia	38
14	Muerte de un amigo	38
15	Cambio brusco en la fianzas familiares (en más o en menos)	38
16	Reajuste de la empresa o conflictividad laboral de la empresa en que trabaja	38
17	Cambio en el tipo de actividad laboral	38
18	Préstamo o hipoteca de más de seis mil euros	38
19	La esposa se queda embarazada	35
20	Cambio radical (en más o en menos) en el número de disputas/peleas familiares	35
21	Enamorarse o iniciar una nueva amistad íntima y profunda	34
22	El marido o esposa pierde el empleo	33
23	Mudanza	33
24	Cambio de lugar de trabajo	31
25	Accidente o situación de violencia física	30
26	Un miembro de la familia deja de vivir en la casa familiar	30
27	Su cónyuge o pareja deja de trabajar fuera de casa	29
28	Peleas o desacuerdos con vecinos o familiares no residentes en la casa familiar (o desaparición de un estado de conflictividad habitual)	28
29	Éxito de gran envergadura	28
30	Exámenes	27
31	Promoción en el trabajo	27
32	Peleas o desacuerdos con colegas y compañeros de trabajo (o desaparición de un estado de conflictividad habitual)	26
33	Reformas (importantes) en la casa	25
34	Deterioro notable de la vivienda o vecindario	25
35	Cambio de costumbres personales (de salir, vestir, de estilo de vida,..)	24
36	Cambio importante en las horas o condiciones de trabajo	23
37	Cambio en las opiniones religiosas	22
38	Cambio en las opiniones políticas	22
39	Modificaciones en la vida social (en más o en menos), aparte de los posibles cambios en las costumbres y hábitos personales	20
40	Cambio en la manera o duración del sueño	18
41	Cambio en la frecuencia de reuniones familiares	17
42	Cambio en las costumbres alimenticias o apetito	16
43	Vacaciones fuera de casa	15
44	Fiestas de Navidad y reyes o su equivalente	13
45	Problemas legales menores (incluyendo sanciones/multas de tráfico)	11

### HADS

Lea cada grupo de afirmaciones y marque con una X la respuesta que más se acerque a su estado de ánimo durante los últimos 7 días. No piense demasiado sus respuestas.

Me siento tenso/a o ansioso/a

- La mayor parte del tiempo
- Mucho tiempo
- De vez en cuando, ocasionalmente
- Nunca

Aún disfruto con lo que antes me gustaba

- Totalmente, como siempre
- No tanto como antes
- Sólo un poco
- Casi nada

Tengo una especie de sensación de miedo. Como si algo malo fuera a suceder

- Totalmente, y es muy fuerte
- Sí, pero no es muy fuerte
- Un poco, pero no me preocupa
- En absoluto

Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

- Igual que siempre lo hacía
- Un poco menos que ahora
- Bastante menos ahora
- En absoluto

Tengo la mente llena de preocupaciones

- Gran parte del tiempo
- Con bastante frecuencia
- No muy a menudo
- Muy poco

Me siento alegre

- Nunca
- No muy a menudo
- A veces

Casi siempre

Puedo estar tranquilo/a y relajado/a

Sí, totalmente

Normalmente sí

No muy a menudo

Nunca

Me da la impresión de que tardo más que antes en hacer las cosas

Casi siempre

Muy a menudo

A veces

Nunca

Me viene una sensación de miedo, como si tuviera nervios en el estómago

Nunca

De vez en cuando

Con bastante frecuencia

Muy a menudo

He perdido el interés en mi aspecto físico

Totalmente

No me interesa tanto como debería

Quizá no me interese tanto como antes

Me interesa igual que siempre

Me siento inquieto/a, como si necesitara estar ocupado/a

Muchísimo

Bastante

No mucho

Nada, en absoluto

Me siento optimista respecto a las cosas que están por venir

Igual que siempre

Un poco menos que antes

Bastante menos que antes

Casi nada

Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

- Muy a menudo
- Bastante a menudo
- No muy a menudo
- Nunca

Puedo disfrutar de un buen libro, o un programa de radio o televisión

- A menudo
- A veces
- No muy a menudo
- Rara vez

**BDI**

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido DURANTE ESTA ULTIMA SEMANA, INCLUIDO EL DIA DE HOY. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.

1. A. No me siento triste.  
B. Me siento triste.  
C. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.  
D. Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.
  
2. A. No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.  
B. Me siento desanimado respecto al futuro.  
C. Siento que no tengo que esperar nada.  
D. Siento que el futuro es desesperanzador y que las cosas no mejorarán.
  
3. A. No me siento fracasado.  
B. Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.  
C. Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.  
D. Me siento una persona totalmente fracasada.
  
4. A. Las cosas me satisfacen tanto como antes.  
B. No disfruto de las cosas tanto como antes.  
C. Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.  
D. Estoy insatisfecho o aburrido de todo.
  
5. A. No me siento especialmente culpable.  
B. Me siento culpable en bastantes ocasiones.  
C. Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.  
D. Me siento culpable constantemente.
  
6. A. No creo que esté siendo castigado.  
B. Siento que quizá pueda ser castigado.  
C. Espero ser castigado.  
D. Siento que estoy siendo castigado.
  
7. A. No estoy decepcionado de mí mismo.  
B. Estoy decepcionado de mí mismo.  
C. Me avergüenzo de mí mismo.  
D. Me detesto.
  
8. A. No me considero peor que cualquier otro.  
B. Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.  
C. Continualmente me culpo por mis faltas.  
D. Me culpo por todo lo malo que sucede a mí alrededor.
  
9. A. No tengo ningún pensamiento de suicidio  
B. A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.  
C. Desearía suicidarme.  
D. Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
  
10. A. No lloro más de lo que normal.  
B. Ahora lloro más que antes  
C. Lloro continuamente.  
D. Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo incluso aunque quiera.

11. A. No estoy más irritado de lo normal en mí.  
B. Me molesto o irrito más fácilmente que antes  
C. Me siento irritado continuamente.  
D. No me irrito en absoluto por las cosas que antes solían irritarme.
12. A. No he perdido el interés por los demás.  
B. Estoy menos interesado en los demás que antes.  
C. He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.  
D. He perdido todo interés por los demás.
13. A. Tomo decisiones más o menos como siempre.  
B. Evito tomar decisiones más que antes.  
C. Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.  
D. Ya me es imposible tomar decisiones.
14. A. No creo tener peor aspecto que antes.  
B. Ahora parezco más viejo o poco atractivo.  
C. Siento que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo.  
D. Creo que tengo un aspecto horrible.
15. A. Trabajo igual que antes.  
B. Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.  
C. Tengo que obligarme mucho para hacer cualquier cosa.  
D. No puedo hacer nada en absoluto.
16. A. Duermo tan bien como siempre.  
B. No duermo tan bien como antes.  
C. Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.  
D. Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.
17. A. No me siento más cansado de lo normal.  
B. Me canso más que antes.  
C. Me canso en cuanto hago cualquier cosa.  
D. Estoy demasiado cansado para hacer nada.
18. A. Mi apetito no ha disminuido.  
B. No tengo tan buen apetito como antes.  
C. Ahora tengo mucho menos apetito.  
D. He perdido completamente el apetito.
19. A. No estoy más preocupado por mi salud que lo normal.  
B. Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.  
C. Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.  
D. Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier otra cosa.
20. A. No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.  
B. Estoy menos interesado por el sexo que antes.  
C. Estoy mucho menos interesado por el sexo.  
D. He perdido totalmente mi interés por el sexo.

**ANEXO V. ABSTRACTS DE COMUNICACIONES A CONGRESOS Y  
PUBLICACIONES EN REVISTAS JOURNAL CITATION REPORT (JCR)**

**Conclusiones:** El control intensivo a largo plazo de la glucemia con insulina en pts con un SCA e hiperglucemia disminuye la progresión del deterioro renal en comparación con un tratamiento convencional. La cistatina C es el parámetro más significativo para evaluar la progresión de este deterioro.

### P1260. FACTORES PSICOLÓGICOS LIGADOS AL ANTECEDENTE DE INFARTO EN PACIENTES QUE SUFREN UN NUEVO INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Antonio Luis Arrebola Moreno<sup>1</sup>, Rafael Marfil Álvarez<sup>2</sup>, Juan Pedro Arrebola Moreno<sup>2</sup>, José Antonio Ramírez Hernández<sup>1</sup>, Andrés Catena Martínez<sup>2</sup>, Antonio Díez Ruiz<sup>3</sup>, Pablo Santiago Díaz<sup>1</sup> y Rafael Melgares Moreno<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, <sup>2</sup>Universidad de Granada y <sup>3</sup>Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

**Introducción:** Recientemente se han relacionado algunos factores psicológicos, como la personalidad tipo D, el estrés, la ansiedad y la depresión con un peor pronóstico y calidad de vida en pacientes con cardiopatía isquémica. También es probable que la resiliencia, que en este contexto puede definirse como la capacidad para salir fortalecido tras un trauma, podrían explicar en parte el curso de la enfermedad.

**Objetivos:** Determinar cuáles de esas variables psicológicas pueden ser afectadas cuando se sufre un infarto agudo de miocardio (IAM) y cómo estas pueden influir el curso de la enfermedad.

**Material y métodos:** Se reclutaron 98 pacientes (59 ± 13 años, 20% mujeres) consecutivos que sufrieron IAM (39 SCASEST y 59 SCACEST). En la primera semana después del evento todos los pacientes respondieron a cuestionarios con los que se pretendía evaluar su estado psicológico: cuestionario de resiliencia (RS, con tres escalas: autoeficacia, propósito y evitación), y STAI-R, que mide ansiedad rasgo. Además también se les realizó durante la primera semana ecocardiografía, midiendo la fracción de eyección, y entrevista clínica para determinar la presencia de factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la presencia de IAM previo.

**Resultados:** El antecedente de IAM previo al actual se asoció de forma negativa con la resiliencia del paciente ( $p = 0,014$ ), particularmente la puntuación en autoeficacia ( $p = 0,0013$ ). La presencia de IAM previo se relacionó positivamente con la puntuación en ansiedad rasgo ( $p = 0,026$ ).

**Conclusiones:** Los resultados del estudio demuestran que el antecedente de haber sufrido un IAM previo determinan una merma en la capacidad del paciente para sobreponerse a nuevos dolores o traumas, entre ellos el sufrir un nuevo IAM. Asimismo la presencia de IAM previo también parece depender de la ansiedad rasgo. Dado que este factor se asume relativamente constante en la vida adulta, es probable que el estado ansioso pueda estar a la base de la repetición del IAM. Este estudio resalta la importancia de llevar a cabo una terapia psicológica en el paciente que sufre un evento a fin de evitar que elementos como la menor resiliencia o mayor ansiedad puedan afectar su pronóstico futuro.

### P1261. UTILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA PARA DETERMINAR LA INTENSIDAD DEL EJERCICIO PRESCRITO A PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA TRATADOS CON BETABLOQUEANTES

Isabel Díaz Buschmann, Koldo Villelabeitia Jaureguizar, M. José Calero Rueda, Rosa Sánchez Aquino, M. Aránzazu Romero García, Eva Vaquerizo y Beatriz López Cabarcos del Hospital Infanta Elena, Valdemoro (Madrid).

**Introducción:** La intensidad del ejercicio prescrita en los programas de rehabilitación cardiovascular oscila entre el 55 y el 90% de la frecuencia cardíaca máxima (FC max) alcanzada en una prueba de esfuer-

zo incremental limitada por síntomas, intensidad que equivale al 40 y el 85% del VO<sub>2</sub> max o a los umbrales ventilatorio aeróbico (VT1) y anaeróbico (VT2), respectivamente. Una intensidad de ejercicio en estos límites es eficaz por superar VT1 y segura por encontrarse debajo del VT2. Sin embargo estas estimaciones se basan en resultados obtenidos en individuos sin tratamiento betabloqueante (BB).

**Objetivo:** Determinar el % de la FC max a la que se produce el VT1 (%FCmaxVT1) y el VT2 (%FCmaxVT2) en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) bajo BB.

**Métodos:** Se incluyeron 45 pacientes consecutivos con CI bajo BB. A todos se les realizó una ergometría con consumo de oxígeno, determinándose el VT1 y el VT2 mediante inspección visual de los cambios en la alineación de los equivalentes ventilatorios para el oxígeno (VE/VO<sub>2</sub>) y CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) y cambios en la alineación de las presiones de oxígeno (PETO<sub>2</sub>) y del CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>).

**Resultados:** Se estudiaron 40 hombres y 5 mujeres, edad de 54,5 ± 9,4 años y FEVI 62,8 ± 12,4%. La duración de la ergoespirometría fue de 8,37 ± 2,39 min, FC basal 61 ± 8,95 lpm, FC max 120,1 ± 15,4 lpm, VO<sub>2</sub> pico 22,88 ± 5,97 ml/kg/min, y %FCmaxVT 175,22 ± 5,33%. Solo 37 pacientes alcanzaron el VT2, siendo %FCmaxVT2 del 88,6 ± 4,61%. En el 44% de los pacientes el VT1 se produjo a una FC > del 75% de la FCmax, en el 11% a una FC > 81% de la FCmax. Al 81% de la FC max ningún paciente había alcanzado el VT2. Al 85% de la FC max solamente 1 de los 45 pacientes no había alcanzado el VT1 mientras que el 32% de los pacientes habían alcanzado el VT2.

**Conclusiones:** 1. En pacientes con CI y BB que entrenan al 75% de la FCmax la probabilidad de entrenar de manera poco eficaz es muy alta. Entrenar al 81% de la FCmax es eficaz y seguro, y entrenar al 85% podría ser perjudicial para muchos pacientes entrenar por encima del umbral anaeróbico. 2. En pacientes con CI tratados con BB el margen de la FC en el que el entrenamiento es eficaz y seguro es muy estrecho, y de forma ideal el VT1 y el VT2 deberían establecerse de forma individualizada mediante una ergoespirometría. En caso de no disponer de ergoespirometría entrenar al 81% de la FCmax es una opción, si bien debería ser validada con más estudios.

### P1262. INDICADORES DE CALIDAD EN LAS UNIDADES DE REHABILITACIÓN CARDIACA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA

Jesús Vallejo Carmona, Ana María López Lozano, Camino Muro Guerra, José Antonio Expósito Tirado, Carmen Echevarría Ruiz de Vargas y Ángel Martínez Martínez del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** Las unidades de Rehabilitación Cardíaca y Prevención Secundaria (RhbC y PS) son cada vez más numerosas en nuestro país. El establecer indicadores de calidad es un sistema de autoevaluación que nos permite valorar el nivel técnico de nuestra asistencia, establecer comparaciones con patrones nacionales o internacionales considerados como óptimos, evaluar si dicha asistencia es: adecuada, oportuna, segura, accesible, con la correcta utilización de recursos y en períodos de tiempo razonables, aspectos a mejorar, cambiar o utilizar adecuadamente y detectar un fenómeno o suceso y su intensidad (indicadores centinelas).

**Material y métodos:** Tras revisar la bibliografía y varias reuniones de consenso en la que participaron facultativos de rehabilitación y cardiología, quedan definidos 17 indicadores de calidad. Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo aplicando dichos indicadores a la Unidad de RhbC y PS de nuestro hospital, sobre 388 pacientes valorados en la Unidad desde el 01-01-09 al 31-12-10. Se incluyeron a los pacientes que realizaron, al menos, 6 sesiones presenciales en sala.

**Resultados:** Proponemos 17 indicadores describiendo dimensión, justificación, fórmula, metodología de evaluación y estándar de cada uno. 14 son indicadores de efectividad, 1 de seguridad, 1 de seguridad/competencia profesional, 1 de continuidad/competencia profesional. En nuestra unidad alcanzamos el estándar en 10 de los mismos.

**Conclusiones:** Es necesario elaborar unos indicadores de calidad para las unidades de RhbC y PS que nos sirvan como sistema de autoevaluación y nos permitan realizar comparaciones más objetivas. Se propone una tabla de objetivos para ser revisados por las sociedades científicas involucradas en esta área y elaborar grupos de trabajo.

### P1263. PUESTA EN MARCHA Y DESARROLLO DE UN PROGRAMA DE ENLACE DE SALUD MENTAL CON EL ÁREA DEL CORAZÓN

José Sergio Hevia Nava, María Isabel Ruiz Corral, Plácido Antuña Calleja, N. López Alonso, Ana Sánchez Carrio, Amelia Carro Hevia, Francisco Torres Saura y María Martín Fernández, del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias).

**Objetivos:** Establecer un contexto de colaboración y trabajo, multi-profesional, entre ambas disciplinas

**Métodos:** Diseño y desarrollo de un programa de intervención orientado a: 1. Sensibilizar a los profesionales del servicio sobre la importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad cardíaca, 2. Realizar intervenciones clínicas individuales y familiares que favorezcan una mayor adaptación a la enfermedad cardíaca, mejor afrontamiento de los factores de riesgo y más calidad de vida, y 3. Generar conocimientos desde la experiencia clínica. Acciones emprendidas: contacto diario para dar respuesta rápida a las interconsultas y asesoramiento al personal. Detección de pacientes con factores emocionales de riesgo para cardiopatía isquémica. Participación en actividades formativas y sesiones clínicas. Intervención clínica sobre pacientes y familiares: educación en cuanto a tratamientos, factores de riesgo, charlas educativas, sesiones de relajación, y apoyo psicológico. Apoyo a la asociación de pacientes coronarios (ASOENCOR).

**Resultados:** Entre el año 2005 y 2009 se realizaron 1.200 interconsultas predominando los trastornos de ansiedad (30%), trastornos afectivos (25%), trastornos confusionales (20%) y otros (20%). Un 5% no presentaban patología psiquiátrica. En cuanto a los factores de riesgo psicosocial se recogieron 374 formularios presentando el 80% de los pacientes algún factor de riesgo psicosocial, predominando los acontecimientos estresantes (65%), y dentro de ellos los familiares (38%) y los laborales (25%). En un 32% se obtienen niveles altos de ansiedad (STAI) y un 10% depresión (mayor o igual a 11 en HDA). El 21% tenían antecedentes de tratamiento psiquiátrico. En cuanto a la educación se realizaron 11 grupos de pacientes que recibieron charlas educativas por parte de los profesionales de la unidad coronaria y de psiquiatría, aprendizaje de técnicas de relajación y apoyo psicoterapéutico en grupo.

**Conclusiones:** Los programas de enlace abarcan una actividad reglada de asesoramiento y colaboración, no realizada a demanda, sino sobre el funcionamiento y las actividades de un servicio, profundizando en la interacción de los factores biológicos, psicológicos y sociales, con el fin de ofrecer una atención más completa al paciente con patología cardiovascular. Esperemos que sea el embrión de un futuro programa de rehabilitación cardíaca.

### P1264. PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA: SEGURIDAD Y BENEFICIO

Iria Carlota Duro Aguado, Carolina Hernández Luis, Ignacio Jesús Amat Santos, Maribel Alvarado Montes de Oca, Noelia Martínez Urueña, Amada Recio Platero, Itziar Gómez Salvador y José Alberto San Román Calvar del Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

**Introducción:** Las guías de actuación recomiendan los programas de rehabilitación cardíaca en pacientes (p) con insuficiencia cardíaca;

sin embargo, en España, todavía son poco accesibles y su empleo, sobre todo en p de alto riesgo, es escaso.

**Objetivos:** Determinar la seguridad y beneficio de un programa de rehabilitación cardíaca en pacientes con disfunción ventricular al menos moderada y clase funcional (CF) II-III/IV de la New York Heart Association (NYHA).

**Métodos:** Se analizaron 83 p con insuficiencia cardíaca que cumplieron un programa de rehabilitación cardíaca según las guías de actuación. Se ha analizado el beneficio clínico según los resultados de la prueba de esfuerzo y la mejoría de la clase funcional, así como los acontecimientos adversos durante el programa y a largo plazo.

**Resultados:** Edad  $62 \pm 10$  años. Varones 71 p (86%), hipertensión arterial 45 p (54%), diabetes 27 p (32%), arteriopatía periférica 7 p (8%). Etiología de la disfunción ventricular: en 53 p (64%) origen isquémico, 23 pacientes (28%) miocardiopatía dilatada y en 7 p (8%) origen valvular. De los p isquémicos el 22% presentaban enfermedad coronaria no revascularizable y el 27% revascularización parcial. Presentaban CF III 23 p (28%), con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo media del  $32 \pm 8\%$ . Después del programa el 92% de los p mejoran su capacidad de esfuerzo ( $2.4 \pm 1.7$  METS), 36 p (43%) mejoran su CF NYHA y 21 p (25%) están en CF I. Durante el programa 9 p (11%) precisaron ingreso hospitalario (5 p por IC y 4 por síndrome coronario agudo (SCA)). No se detectó ninguna complicación cardiovascular grave durante el ejercicio. En el seguimiento a largo plazo ( $840 \pm 424$  días) 4 p (5%) fallecen por causa cardiovascular, 10 p (12%) precisan ingreso por insuficiencia cardíaca, 1 p (1%) por SCA y 2 p (2%) presentan un accidente cerebrovascular.

**Conclusiones:** Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en CF II-III y con disfunción ventricular moderada-severa se benefician de los programas de rehabilitación cardíaca, con una mejoría de la capacidad funcional y de la CF, sin un exceso de eventos cardiovasculares.

### P1265. GRADO DE CONTROL DE LA DISLIPEMIA EN LOS PACIENTES DE PREVENCIÓN SECUNDARIA. RELACIÓN CON LA LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

David Alonso Rodríguez, Julia Martín Fernández, Alejandro Vega Primo, Sara Álvarez Castañera, Cristina Barinaga Martín, Elena Tundidor Sanz, Miguel Ángel Rodríguez García e Ignacio Iglesias Garriz del Complejo Asistencial Universitario de León.

**Antecedentes y objetivos:** A pesar de la progresiva mejoría en el grado de control de la dislipemia, es un hecho conocido que aún es deficiente en la mayoría de las poblaciones estudiadas. Nuestro objetivo fue analizar el grado de control actual de los lípidos (LDL; HDL, TG) en una población de prevención secundaria y su relación con la localización de la enfermedad vascular y otros factores de riesgo.

**Métodos:** Se analizó de forma retrospectiva el perfil lipídico de 932 pacientes con enfermedad coronaria, y/o accidente cerebrovascular y/o enfermedad vascular periférica. Según las guías de práctica clínica se establecieron diferentes grupos de control del LDL (control óptimo  $< 70$  mg/dl, control adecuado entre 70-100 mg/dl y mal control  $> 100$  mg/dl), HDL (control adecuado:  $> 55$  en mujeres y  $> 45$  en hombres) y TG (buen control:  $< 150$  mg/dl y mal control  $> 150$  mg/dl).

**Resultados:** Valores medios de colesterol LDL fueron de 87,1 (31,4) mg/dl, HDL 52,4 (14,3) mg/dl y TG de 124,7 (70,1) mg/dl. El grado de control del LDL-colesterol presenta diferencias estadísticamente significativas en relación con localización enfermedad vascular como se muestra en la tabla. Ni en el grado de control del HDL-colesterol (enfermedad cardíaca 64,6% vs 70,8% en extracardíaca,  $p = 0,29$ ) ni de los triglicéridos (75,7% vs 75,3%,  $p = 0,40$ ) se apreciaron diferencias significativas. Los pacientes diabéticos presentan un peor control de los triglicéridos (59,3% vs 81,8%;  $p = 0,0001$ ) y del HDL (50,0% vs 67,1%;  $p = 0,001$ ) con más frecuencia que los no diabéticos, pero un similar grado de control del LDL (69,1% vs 71,2%;  $p = 0,638$ ).

## 6000-93 - RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ANSIEDAD Y CORTISOL EN PACIENTES QUE SUFREN UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

*Antonio Luis Arrebola Moreno, Rocío García Retamero, Andrés Catena, Vicente Alcalde Martínez, Pilar Jiménez Gámiz, Rafael Melgares Moreno y José Antonio Ramírez Hernández del Servicio de Cardiología y Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Departamento de Psicología Experimental, Facultad de Psicología y Universidad de Granada, Granada.*

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Investigaciones previas han demostrado que la ansiedad afecta de forma adversa al pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Esto ocurre con independencia de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, aún no se han determinado con precisión los mecanismos que vinculan la ansiedad y el mal pronóstico cardiovascular. Entre estos mecanismos se podría citar la combinación del efecto de la ansiedad sobre la inflamación, el nivel de catecolaminas, la variabilidad de frecuencia cardíaca, o la función endotelial. Diversos estudios han sugerido que el cortisol puede jugar un papel importante en la salud cardiovascular mediante la modulación de la progresión de la placa aterosclerótica y el incremento de la probabilidad de síndrome coronario agudo. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la relación entre el nivel de ansiedad estado y ansiedad rasgo y el nivel de cortisol en sangre en pacientes con SCA.

**Métodos:** Se reclutaron de forma consecutiva 115 pacientes (edad media  $60 \pm 10$ ; 80% varones) con SCA (76 SCACEST y 39 SCASEST). Durante la primera semana después del SCA, los pacientes cumplimentaron un cuestionario que medía su nivel de ansiedad rasgo (STAI-R) y estado (STAI-E). Además se recogieron muestras de sangre en ayunas para determinar el nivel de cortisol basal en todos los pacientes.

**Resultados:** Se obtuvo una correlación estadísticamente positiva y significativa entre la concentración plasmática de cortisol basal y el nivel de ansiedad rasgo ( $0,24$ ,  $p = 0,026$ ). Sin embargo, la correlación entre el nivel de cortisol y el nivel de ansiedad estado no resultó significativa ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los niveles de ansiedad como rasgo, pero no como estado tras sufrir un SCA, se relacionan con concentraciones más elevadas de cortisol plasmático basal. Estos resultados podrían explicar el peor pronóstico que presentan los pacientes con niveles elevados de ansiedad tras sufrir un SCA. Por ello, sería recomendable la psicoterapia en pacientes que sufren un SCA para minimizar el impacto que la ansiedad pueda tener en su evolución.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 6046-615 - LA PERSONALIDAD "TIPO D" PREDICE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y LOS RESULTADOS DE LA CORONARIOGRAFÍA EN PACIENTES POSTSÍNDROME CORONARIO AGUDO

Antonio Luis Arrebola Moreno<sup>1</sup>, Dafina Petrova<sup>2</sup>, Juan Pedro Arrebola<sup>1</sup>, José Antonio Ramírez-Hernández<sup>1</sup>, Andrés Catena<sup>2</sup>, Rafael Melgares-Moreno<sup>1</sup> y Rocío García-Retamero<sup>2</sup> del <sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada y <sup>2</sup>Universidad de Granada.

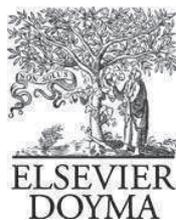
### Resumen

**Introducción:** Diversos estudios sugieren que los factores psicológicos pueden presentar repercusión a nivel cardiovascular (CV). La personalidad "tipo D" hace referencia a aquellas personas que al mismo tiempo tienden a experimentar emociones negativas y una inhibición de su autoexpresión. La personalidad tipo D se ha asociado con un mayor número de eventos CV adversos en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, el mecanismo por el que la personalidad tipo D influye en los resultados clínicos todavía no está claro.

**Objetivos y métodos:** El objetivo de nuestra investigación fue dilucidar las vías fisiopatológicas a través del cual la personalidad tipo D conduce a un peor pronóstico CV en pacientes con coronariopatía. Se investigaron 99 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Todos los pacientes completaron la escala de personalidad DS-14 durante el ingreso. Los pacientes fueron sometidos a angiografía coronaria y la intervención coronaria percutánea, si era necesario. Se tomaron medidas antropométricas y muestras de sangre en ayunas, incluyendo el perfil lipídico plazo de 3 días después del SCA.

**Resultados:** Los pacientes que tenían personalidad tipo D tendían a tener 1) mayor número de arterias lesionadas, 2) más *stents* implantados, 3) mayor índice cintura/cadera (ICC), 4) más triglicéridos (TG), 5) menos colesterol HDL, 6) más urea, y 7) más plaquetas. Después de controlar los factores clínicos relevantes, la personalidad tipo D siguió siendo un predictor significativo del número de arterias lesionadas ( $B = 0,02$ ;  $p = 0,0009$ ), el número de *stents* colocados ( $B = 0,03$ ;  $p = 0,014$ ), plaquetas ( $B = 1,61$ ;  $p = 0,031$ ), y colesterol HDL ( $B = -0,27$ ;  $p = 0,043$ ). El c-HDL mediaba parcialmente la relación entre la personalidad D y 1) el número de arterias obstruidas, y 2) el número de *stents*.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que los pacientes post-SCA con personalidad tipo D tienden a tener más factores de riesgo cardiovascular (niveles bajos de HDL, y mayores de TG, urea y plaquetas), así como un mayor número de arterias coronaria lesionadas y necesidad de implante de *stents*, siendo estos dos últimos ítems explicados en parte por presentar menores niveles de c-HDL. Esto podría ser debido a un estilo de vida menos saludables (reflejados por ejemplo en un mayor ICC) y pudiera contribuir a sus peores resultados clínicos.



# Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



## SAC 2013 – XLVIII Congreso Andaluz de Cardiología

Punta Umbría (Huelva), 16-18 de mayo de 2013

### COMUNICACIONES ORALES II: ARRITMIAS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

#### 88/30. INFLAMACIÓN VASCULAR Y VOLUMEN AURICULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA Y PERSISTENTE

C. Medina Palomo, F. Cabrera Bueno, I. Molina Escobar,  
A. Ruiz Salas, A. Flores, A. Barrera Cordero,  
J. Alzueta Rodríguez y E. de Teresa Galván

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**Introducción y objetivos:** La inflamación vascular, parece jugar un papel en la fisiopatología de la fibrilación auricular (FA), a pesar de que el origen de la inflamación es desconocido. Realizamos este trabajo bajo la hipótesis de que la medición de niveles de varias proteínas inflamatorias en pacientes con FA ayudaría a evaluar la extensión y la fuente de inflamación.

**Material y métodos:** Se incluyeron 100 pacientes con FA (61 paroxística y 39 persistente), y 10 controles con características clínicas similares pero sin antecedentes de arritmia. Se registraron variables clínicas y ecocardiográficas, y se determinaron niveles séricos de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL17A, TNF- $\alpha$ , e INF- $\gamma$ .

**Resultados:** Los hallazgos demográficos, clínicos y ecocardiográficos fueron similares entre los pacientes con FA y controles, excepto el volumen auricular ( $30 \pm 12$  vs  $54 \pm 22$  ml,  $p < 0,001$ ) y niveles de IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , que fueron mayores en pacientes con FA ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con FA paroxística mostraron menor volumen auricular ( $48 \pm 20$  vs  $62 \pm 22$  ml,  $p = 0,004$ ), y mayores niveles de IL-4 ( $p = 0,023$ ), IL-6 ( $p = 0,026$ ), IL-10 ( $p = 0,045$ ), TNF- $\alpha$  ( $p = 0,035$ ), INF- $\gamma$  ( $p = 0,021$ ) e IL-17A ( $p = 0,017$ ) que los pacientes con FA persistente. No hubo diferencias en las variables clínicas y los otros parámetros ecocardiográficos entre los pacientes con FA paroxística y persistente.

**Conclusiones:** La presencia de niveles bajos de varios marcadores de inflamación en pacientes con FA persistente sugiere que el proceso inflamatorio es menor que en pacientes con FA paroxística. El hallazgo de un volumen auricular inferior, con menor cambio estructural, es una causa probable de presencia de

niveles mayores de factores de inflamación en pacientes con FA paroxística.

#### 88/42. ESTRÉS NEUROHORMONAL E INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: ESTUDIO SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE CORTISOL Y LIGANDO SOLUBLE CD40

A.L. Arrebola Moreno<sup>1</sup>, R. García Retamero<sup>2</sup>,  
R. Marfil Álvarez<sup>2</sup>, V. Alcalde Martínez<sup>1</sup>, A. Cantena<sup>2</sup>,  
R. Melgares Moreno<sup>1</sup>, J.A. Ramírez Hernández<sup>1</sup> y J.C. Kaski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

<sup>2</sup>Universidad de Granada. <sup>3</sup>St George's University of London. Reino Unido.

**Introducción y objetivos:** El cortisol se ha considerado clásicamente como la hormona del estrés, y suele estar elevada en pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM), lo cual podría determinar substancialmente el pronóstico en estos pacientes. La necrosis miocárdica estimula la activación del eje hipotálamo-adrenal (HPA), lo cual, a su vez, incrementa el cortisol sanguíneo con consecuencias negativas sobre el sistema cardiovascular. El ligando soluble CD40 (sCD40L) es una citoquina proinflamatoria implicada en la progresión de la aterosclerosis y trombosis. En un estudio en pacientes con IAM, determinamos la relación entre los niveles de cortisol en sangre y sCD40L.

**Material y métodos:** Se reclutaron consecutivamente 50 pacientes (edad media  $60 \pm 10$ ; 86% varones) con IAM (35 IAMCEST y 15 IAMSEST). Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas en todos los pacientes entre 3 y 5 días después de su ingreso en el hospital para la determinación de niveles de cortisol y sCD40L.

**Resultados:** La concentración media de cortisol plasmático y de sCD40L fue de  $158 \pm 73$  y  $3.059 \pm 2.398$ , respectivamente. Los análisis han mostrado una relación positiva significativa entre el nivel de cortisol basal y el de sCD40L (Spearman's  $r = 0,38$ ;  $p = 0,01$ ), incluso al controlar por factores de riesgo cardiovascular.

**Conclusiones:** Se ha puesto de manifiesto por primera vez la existencia de una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de cortisol basal y sCD40L en pacientes con IAM, lo cual pone de manifiesto que existe una conexión entre inflamación y estrés metabólico. Esta conexión estaría mediada por la activa-

ción del eje HPA y podría tener efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, lo cual afectaría el pronóstico de los pacientes con IAM.

### 88/98. PREDICTORES PRONÓSTICOS DEL SCA COMPLICADO CON SHOCK CARDIOGÉNICO

A.D. Ruiz Duthil<sup>1</sup>, M.A. Pérez Rodríguez<sup>1</sup>, M. Almendro Delia<sup>1</sup>, J.C. Rubira García<sup>1</sup>, J. Benítez Parejo<sup>2</sup>, C. González Matos<sup>1</sup>, J.M. Cruz Fernández<sup>1</sup> y R. Hidalgo Urbano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>2</sup>Grupo ARIAM.

**Introducción y objetivos:** El shock cardiogénico (S+) continúa siendo la principal causa de mortalidad intrahospitalaria en el SCA. Analizar las características y predictores pronósticos del S+.

**Material y métodos:** Análisis prospectivo de pacientes de 40 hospitales andaluces incluidos en el Registro ARIAM entre 2000 y 2011. Se compararon características clínicas, complicaciones intrahospitalarias y tratamiento de pacientes con SCA S+ y sin shock. Los predictores de mortalidad intrahospitalaria se analizaron mediante modelo multivariado ajustado.

**Resultados:** Se consideraron 39.981 pacientes, 2.366 (5,9%) S+; de ellos el 73% SCACEST, predominando IAM anterior. En comparación con S-, el grupo S+ presentó peor perfil de RCV, peor FE (33,6% ± 14 vs 51% ± 12%). La presentación clínica al ingreso fue significativamente peor en los pacientes S+, más arritmias malignas y asistolia. La principal causa de S+ fue el fallo de bomba (83%). En S+ predominó la revascularización mediante ICP 1º (30,9 vs 24%) vs fibrinólisis (68 vs 74,5%) con una mediana de tiempo puerta-balón de 2,75h (1,5-7,4h). Los casos en S+ evolucionaron con mayor necesidad de ventilación mecánica, balón contrapulsación (BIAC), hemodiálisis. Presentaron más hemorragias graves, más IRA, FA de novo (13,7 vs 5%), arritmias malignas, y mayor mortalidad global (69 vs 4,8%; p < 0,0001). Los predictores independientes de mortalidad fueron la edad (OR (x 5 años) 1,32 [1,1-1,75]; p < 0,0001), FA de novo (OR 1,6 [1,1-2,35]; p < 0,016) y complicaciones mecánicas (OR 2,32 [1,01-5; p 0,034]). El uso de BIAC se comportó como variable protectora junto ICP: 0,63 (0,41-0,98; p < 0,0042), con efecto neutro de forma independiente (sin IPC).

**Conclusiones:** En nuestra serie, la mortalidad del S+ continúa siendo elevada, similar a series publicadas. A diferencia de evidencias recientes, utilizar BIAC junto a IPC se asoció a menor mortalidad hospitalaria.

### 88/107. FACTORES ASOCIADOS AL REMODELADO INVERSO AURICULAR TRAS LA ABLACIÓN DE VENAS PULMONARES

E.M. Cantero Pérez, E. Arana Rueda, F. Gómez Pulido, L. García Riesco, A. Arce León, J.L. Martos Maine, J. Acosta Martínez y A. Pedrote

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

**Introducción y objetivos:** La fibrilación auricular (FA) provoca un remodelado de la aurícula izquierda (AI) favoreciendo su perpetuación. Uno de los efectos de la ablación de venas pulmonares (VP) es el remodelado inverso (RI) de la AI. Pretendemos evaluar el RI tras la ablación de VP así como los factores relacionados.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo descriptivo de 75 pacientes consecutivos sometidos a ablación de VP (n = 44; 58,7% FA paroxística). Definimos RI como una reducción de la AI > 10% (con un límite menor de 5 ml) a los 12 meses de seguimiento.

**Resultados:** El 81,3% hombres, edad media 52,4 (IC95% 50,3-54,5) años y IMC 29,4 (IC95% 28,2-30,6), 40% obesos. La mayor

parte no tenía cardiopatía (58,7%) o en grado ligero (33% hipertensiva). El volumen indexado de AI (VI-AI) basal fue 40,7 (38,5-43) ml siendo menor en pacientes con FA paroxística, 36,3 (IC95% 34,5-38,2) frente a 47 (IC95% 43,3-50,6) ml/m<sup>2</sup> (p < 0,0005) en persistente. Al año 46 (61%) pacientes obtuvieron éxito de la ablación (sin arritmias, único procedimiento y sin fármacos). Presentaron RI 48 (64%) pacientes, 80% con éxito inicial frente al 38% del resto (p < 0,0005, riesgo 6,7). El RI no se asoció al tipo de FA basal (p = 0,1) aunque fue más pronunciado en FA persistente (19,6% frente a 8,6% p = 0,001). En el análisis multivariado de las características basales para predecir RI, se encontró relación negativa con el IMC (p = 0,021) con un riesgo de 0,86.

**Conclusiones:** El RI se asocia con el éxito del procedimiento y es más intenso en pacientes con FA persistente. Un mayor IMC se asocia negativamente con el RI.

### 88/132. RELACIÓN ENTRE EL PERFIL GENÉTICO Y LA EXPRESIÓN CLÍNICA EN FAMILIAS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA

C. Canca, J.M. García Pinilla, V.M. Becerra, L. Morcillo, J. Robledo Carmona, E. Rueda Calle, F. Cabrera Bueno, L. Jordán Martínez, J.J. Gómez Doblas y E. de Teresa Galván

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**Introducción y objetivos:** Hasta un 40% de los casos de miocardiopatía dilatada (MCD) se relaciona con mutaciones genéticas. Nuestro objetivo fue evaluar las características basales y expresión clínica en diferentes perfiles genéticos en una cohorte retrospectiva de familias con diagnóstico de MCD familiar.

**Material y métodos:** Entre 2008 y 2013 se estudiaron 84 individuos (49 hombres) en 77 familias con un caso índice de MCD. Se realizó valoración clínica completa, electrocardiograma, ecocardiograma, cardioRMN a los índices y estudio genético.

**Resultados:** Se detectaron mutaciones en 36 individuos (MYBPC 41,7%, MYH7 38,9%, TNNT 5,6%, LMNA 11,1%, otros 2,8%). El 55,5% eran portadores sanos. Presentaba insuficiencia cardíaca el 35%. El 34% presentaba disfunción ventricular severa y el 43% dilatación ventricular en ecocardiograma. El 39,3% tenía antecedentes familiares de muerte súbita (AFMS). La alteración ECG más frecuente fue el BRI (14,3%). El 8,3% presentaron realce tardío de gadolinio en cardioRMN. Al relacionar los datos obtenidos con las diferentes mutaciones observamos que aquellos individuos con mutaciones en MYBPC3 presentan mayor porcentaje de disfunción ventricular (39% vs 16%, p = 0,03) y mayor presencia de AFMS (70% vs 36%, p = 0,047), sin observarse diferencias en el resto de variables.

**Conclusiones:** 1. Se observó una alta prevalencia de portadores sanos. 2. La mayor parte de las mutaciones afectaron a los genes MYBPC3 y MYH7. 3. Los pacientes portadores de mutaciones en MYBPC3 presentaron mayor afectación de la función ventricular y mayor prevalencia de AFMS.

### 88/184. TAQUICARDIA VENTRICULAR CATECOLAMINÉRGICA POLIMÓRFICA: UNA ENTIDAD DE DIAGNÓSTICO DIFÍCIL

M. López Pérez<sup>1</sup>, J. Jiménez Jáimez<sup>1</sup>, T. Gil Jiménez<sup>2</sup>, R. Macías Ruiz<sup>1</sup>, T. Barrio López<sup>1</sup>, M. Jiménez Fernández<sup>1</sup>, M. Álvarez López<sup>1</sup>, L. Tercedor Sánchez<sup>1</sup> y R. Melgares Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de las Nieves. Granada. <sup>2</sup>Hospital Costa del Sol. Marbella.

**Introducción y objetivos:** La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una canalopatía cardíaca con alto

(CKD) (1.4%). All but asthma affected PCS adversely ( $p < 0.05$ ), and all but CKD affected MCS ( $p < 0.05$ ). Diabetes and hypertension showed a negative influence on PCS (-0.6 and -1.5 points respectively,  $p < 0.005$ ) but not MCS, whereas awareness of these diseases had a substantial impact on MCS (-2.9 for awareness of diabetes and -1.6 for hypertension,  $p < 0.005$ ) but not PCS. Whether participants received treatment or not and whether these conditions were controlled or not were unrelated to PCS and MCS. Arthritis had the greatest negative impact on PCS (ES=0.37), while awareness of diabetes had the greatest negative impact on MCS (ES=0.36). CVD highly affected both PCS and MCS (ES 0.34 and 0.27 respectively). Obesity had a negative effect on PCS ( $p < 0.001$ ). Notably, exercise had significant positive effects on both PCS and MCS (ES 0.08 and 0.21 respectively).

**Conclusion:** Despite a different social background, several health states including lifestyle factors and disease awareness showed similar impacts on HRQoL. Awareness of disease appeared to have a greater impact on mental health than having disease itself. Being physically active might help promote both physical and mental health.

#### P4386 The sicker refuse getting healthier: cardiac rehabilitation acceptance paradox



M. Krawczyk, M. Dominiak, M. Kurpesa, T. Rechcinski, J.D. Kasprzak. *Medical University of Lodz, Lodz, Poland*

**Purpose:** Early rehabilitation is a recommended early management after the acute coronary syndrome (ACS). We aimed to investigate the impact of clinical characteristics of ACS patients (pts) upon the decision to participate in early inpatient cardiac rehabilitation programme (ICR).

**Methods:** 137 consecutive pts after ACS (70% STEMI) treated with primary percutaneous coronary angioplasty were enrolled in the study. Quality of life questionnaire [EuroQol-5D with visual analogue scale (VAS)] and depression score (Beck Depression Scale) was collected at discharge from cardiology department ( $5 \pm 2$  days after index event). All pts were proposed to participate in a 3-weeks ICR program. Depending on approval or refusal, pts were divided into two sub-groups: I-who participated in ICR and II-controls. Group I consisted of 98 pts [female  $n=25$  (25.5%); mean age  $56 \pm 6.7$  years; mean BMI  $28.4 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>; mean EF  $45.7 \pm 6.6$ %; STEMI  $n=68$  (69.4%); hypertension  $n=59$  (60.3%); diabetes  $n=24$  (24.9%); smoking  $n=43$  (43.9%)]. Group II included 39 pts (female  $n=11$  (28.2%); mean age  $56 \pm 6.8$  years; mean BMI  $27.7 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>; mean EF  $46.7 \pm 7.7$ %; STEMI  $n=29$  (74.4%), hypertension  $n=24$  (61.5%), diabetes  $n=6$  (15.4%); smoking  $n=18$  (46.2%).

**Results:** Group II as compared to rehabilitation group presented with lower median values of red blood count ( $4.24 \pm 0.42 \times 10^9/\mu\text{l}$  vs.  $4.53 \pm 0.39 \times 10^9/\mu\text{l}$ ;  $p=0.009$ ), hemoglobin ( $13.5 \pm 1.93$  mg/dl vs.  $14.3 \pm 1.17$  mg/dl;  $p=0.042$ ) and hematocrite ( $39.1 \pm 5.5$ % vs.  $41.8 \pm 5.1$ %;  $p=0.0008$ ). Controls had also higher total cholesterol ( $226 \pm 55.5$  mg/dl vs.  $189.5 \pm 50.1$  mg/dl;  $p=0.049$ ), LDL cholesterol ( $149 \pm 36.9$  mg/dl vs.  $124 \pm 39.2$  mg/dl;  $p=0.021$ ) and Gensini score ( $40 \pm 22.6$  vs.  $35 \pm 24.3$ ;  $p=0.0187$ ). There was a strong trend towards lower median depression level in rehabilitation group compared with control ( $8 \pm 8.8$  vs.  $12 \pm 8.5$ ;  $p=0.0578$ ). In terms of other parameters, there were no statistically significant difference between both groups.

**Conclusions:** Patients who refused cardiac rehabilitation as compared to those who accepted had a worse clinical profile including angiographic and laboratory parameters. Worse red blood count can lead to underestimation of own physical ability (and thus expected benefits) and depressive mood may be a contributor to refusal. Surprisingly, a higher depression level was only a poor predictor of refusing ICR. Thus, paradoxically, these sicker patients are less willing to take part in cardiac rehabilitation and require more attention and encouragement.

#### P4387 Dementia as an independent predictor of mortality for one year after hospital discharging of elderly subjects with cardiovascular diseases



L.N. Matos, A. Frisoli Jr, E.R. Alves, L.F. Guimaraes, A.R. Diniz, E.T. Pinto, A. Greco, I. Helber, A.C. Carvalho. *Federal University of Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, Brazil*

**Background:** Dementia has been associated with higher overall mortality in the elderly. However, the impact of dementia in the mortality rates of those older adults who had undergone hospitalization due to cardiovascular diseases (CVD) has been poorly elucidated.

**Aim:** To evaluate the association between dementia and short-term all-cause mortality rates of older adults hospitalized with CVD during one year of follow-up.

**Study design:** Prospective cohort study.

**Methods:** Were included a total of 102 consecutive patients aged 65 years or older who were discharged from a cardiology ward of a tertiary-care hospital. Mini mental state examination (MMSE) was applied. Individuals were divided into groups: group 1 with dementia diagnosis, and group 2 without dementia diagnosis. Demographic characteristics, blood analysis and cardiovascular parameters at the time of hospital discharging were analyzed. In the sample studied all individuals were followed up for one year or dead within this period. McNemar test was applied in order to compare the mortality rates between the groups providing the difference between the proportions with 95% confidence interval (CI). Chi-square

and Kruskal-Wallis tests were applied in order to seek out differences among categorical and continuous variables between the groups, respectively. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Group 1 comprised 47 subjects, and group 2 comprised 55 subjects. There were no differences between the groups regarding mean of aging nor sex distribution. Group 1 demonstrated, in relation to group 2, higher all-cause mortality (14.9% vs. 3.6%;  $p < 0.0001$ ). Dementia was an independent predictor of all-cause mortality (Difference 37.2%; 95% CI 27.9% to 40.7%;  $p < 0.0001$ ) in the sample studied.

**Conclusion:** In our study dementia was independently associated with higher overall mortality among the elderly with CVD leading to hospitalization.

**Implications:** Dementia diagnosis seems to be a powerful tool for predicting poor outcomes in the elderly with CVD, thus its diagnosis scale should be applied more often in the cardiology divisions.

#### P4388 The difference of QOL between older and younger patients with atrial fibrillation in Japan



Y. Tanimoto, S. Kohsaka, I. Ueda, T. Kimura, N. Nishiyama, K. Fukumoto, Y. Aizawa, K. Tanimoto, S. Takatsuki, K. Fukuda. *Keio University Hospital, Department of Cardiology, Tokyo, Japan*

**Introduction:** The Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) Questionnaire was developed and validated to measure the spectrum of quality of life (QOL) affected by atrial fibrillation (AF) and its treatment. We used this AFEQT Questionnaire to investigate the QOL of patients with AF in Japan. In this study, we compared the QOL of Japanese patients to that of Westerners, and focused on the differences in QOL between younger and older age.

**Methods:** 168 consecutive outpatients (129 males,  $65.0 \pm 10.48$  years) with AF under anticoagulation therapy received the AFEQT questionnaire, and were divided to two groups; 106 patients in the younger group (YG; age  $< 70$  years) and 62 patients in the older group (OG; age  $\geq 70$  years). The AFEQT questionnaire includes 20 items, which are divided to 4 domains (Symptom, Daily Activities, Treatment Concern, and Satisfaction). We investigated the overall global score and 4 domains score. The score is a 0 to 100 scale, where a score of 0 indicates the most severe symptoms or disability and a score of 100 indicates no limitation or disability.

**Results:** The Global Scores of YG and OG were  $78.74 \pm 15.63$  and  $77.96 \pm 17.00$ , respectively ( $P=0.764$ , N.S.). The scores of Symptom were  $83.02 \pm 17.19$  and  $84.63 \pm 18.15$  (YG and OG, respectively,  $P=0.566$ , N.S.). The scores of Daily Activities were  $80.72 \pm 19.72$  and  $71.72 \pm 23.57$  (YG and OG, respectively,  $P=0.009$ ). The scores of Treatment Concern were  $75.95 \pm 17.81$  and  $81.45 \pm 15.71$  (YG and OG, respectively,  $P=0.046$ ). The scores of Satisfaction were  $75.73 \pm 18.75$  and  $75.99 \pm 18.05$  (YG and OG, respectively,  $P=0.931$ ). The score of Daily Activities was significantly higher and the score of Treatment Concern was significantly lower among YG. It means that younger patients feel less disability of daily activity, but have more concern about treatment. The score of Japanese patients tends to be higher than Westerners (the previous data showed that the score of asymptomatic patients was 71.2 and the score of patients with severe symptom was 42.0), and it indicates the Japanese characteristics that they are patient.

**Conclusions:** Younger patients reported less impairment of daily activities and more concern about treatment in QOL than older patients in Japan. To younger patients, we should give enough information about the treatment to remove their concern.

#### P4389 Anxiety, obesity and cortisol levels in patients with acute coronary syndrome



A.L. Arrebola Moreno<sup>1</sup>, R. Marfil-Alvarez<sup>2</sup>, R. Garcia-Retamero<sup>3</sup>, V. Alcalde<sup>1</sup>, F. Ruiz-Cabello<sup>1</sup>, R. Melgares<sup>1</sup>, A. Catena<sup>3</sup>, J.A. Ramirez-Hernandez<sup>1</sup>. <sup>1</sup>University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain; <sup>2</sup>University of Granada, Granada, Spain; <sup>3</sup>Department of Experimental Psychology, University of Granada., Granada, Spain

**Purpose:** Previous research showed that anxiety adversely affects in-hospital and long term cardiac outcomes of patients with post-acute coronary syndrome (ACS) regardless of traditional risk factors. However, the mechanisms linking anxiety to negative medical outcomes in these patients are not well known. Mechanisms could include a combination of the effect of anxiety on inflammation, catecholamines, heart rate variability, and endothelial function, along with effects on health-promoting behaviors. Several studies suggested that cortisol can play an important role in cardiac health by modulating the progression of the atherosclerotic plaque and increasing the likelihood of ACS. Obesity is also an important risk factor related to heart disease. In this study, we investigated whether increasing levels of anxiety increases cortisol in patients with ACS, as well as if obesity is related to higher levels of anxiety in this patients.

**Methods:** We recruited 115 consecutive patients (mean age  $60 \pm 10$ ; 80% male) with an ACS (76 ST-Elevation MI, 39 Non-ST-Elevation MI). During the week after the clinical event, patients completed a questionnaire measuring trait and state anxiety (STAI-R and STAI-E). In addition, we collected fasting blood samples assessing levels of basal cortisol and measured body mass index (BMI) in all patients.

**Results:** BMI was related to both state (.36,  $p=.002$ ) and trait anxiety (.27,  $p=.01$ ). In addition, levels of basal cortisol were related to trait anxiety (.24,  $p=.026$ ).

**Conclusions:** Obese patients suffering an acute coronary syndrome tend to be more anxious. Levels of anxiety are related to higher levels of cortisol and this might be an explanation for worse outcomes in anxious and obese patients suffering an ACS. We recommend psychological therapy in patients who suffered acute coronary syndrome to reduce the impact of anxiety in their prognosis.

### P4390 Clinical correlations of cognitive impairment in chronic heart failure



M. Nikolaou<sup>1</sup>, J. Parissis<sup>2</sup>, T. Katsoulas<sup>2</sup>, M. Thodi<sup>2</sup>, I. Behlivanoglou<sup>2</sup>, G. Zisis<sup>2</sup>, V. Gaitani<sup>2</sup>, E. Rentoukas<sup>1</sup>, G. Filippatos<sup>2</sup>, M. Anastasiou Nana<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Amalia Fleming Hospital, Athens, Greece; <sup>2</sup>Attikon Hospital, 2nd University Department of Cardiology, Athens, Greece

**Introduction:** Cognitive dysfunction is known to be more common in patients with systolic heart failure than controls. The impact of heart failure severity on cerebral function remains unknown.

**Methods:** Fifty-three patients with systolic heart failure were included in the study. Patients have answered the Minimalist Score and were classified as having normal cognition (25-30), mild (20-24) and moderate (10-19) cognitive impairment (CI). Patients have also completed quality of life scores (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Duke activity status index), and a depression score (Zung score). Clinical data (age, sex, NYHA class, six minute walk test) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were also available.

**Results:** From the patients screened, only 14 (26%) had normal cognitive function, while 22 (41%) had mild and 17 (32%) had moderate CI. Cognitive dysfunction was strongly associated with sex, NYHA class and depressive symptomatology. Nine out of 11 female vs 14 out of 42 male were classified as having moderate CI ( $p=0.006$ ). Patients with normal CI had lower zung score ( $41\pm 11$  vs  $47\pm 11$  for mild CI, vs  $54\pm 9$  for moderate CI,  $p=0.05$ ) and higher KCCQ-overall score ( $57\pm 37$  vs  $37\pm 23$  for mild CI, vs  $31\pm 26$  for moderate CI,  $p=0.05$ ). Across NYHA class deterioration, mean Minimalist score decreases significantly ( $24\pm 5$  for NYHA I,  $22\pm 4$  for NYHA II,  $22\pm 4$  for NYHA III,  $17\pm 6$  for NYHA IV,  $p=0.023$ ). LVEF, HF cause and six minute walk test did not differ significantly among the CI subcategories.

**Conclusions:** Cognitive dysfunction is very common in heart failure patients, affecting moderately almost one out of three HF patients. Cognitive dysfunction deteriorates along with HF deterioration and this has to be screened, especially when complex medical advice is given.

### P4391 Symptom profile of hypertensive primary care patients with undiagnosed obstructive sleep apnea - a structural equation model analysis



A. Brostrom<sup>1</sup>, O. Sunnergren<sup>2</sup>, P. Johansson<sup>3</sup>, E. Svensson<sup>4</sup>, M. Ulander<sup>1</sup>, P. Nilsen<sup>4</sup>, E. Svanborg<sup>1</sup> on behalf of Hypersleep.

<sup>1</sup>Department of Clinical Neurophysiology, Linköping University Hospital, Sweden, Linköping, Sweden; <sup>2</sup>Department of ENT, Jönköping, Sweden; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Linköping University Hospital, Sweden, Linköping, Sweden; <sup>4</sup>Faculty of Health Sciences Linköping University, Sweden, Linköping, Sweden

**Background:** Obstructive sleep apnea (OSA) has been linked to hypertension (HT) in sleep clinic populations, but little is known about the symptom profile of undiagnosed OSA in primary care patients with HT.

Table 1

Characteristics	Total sample N=394	No OSA (AHI <4.9/h) N=161 (41%)	OSA (AHI >5/h) N=233 (59%)	p
Gender: Men, n (%)	61 (38)	60 (38)	108 (46)	0.05
Age: mean (sd)	57.8 (6.7)	57.3 (6.6)	58.1 (6.7)	NS
Blood pressure, mean (sd):				
SBP	140.5 (17.3)	138.8 (17.4)	141.6 (17.3)	NS
DBP	87.2 (10.5)	86.5 (9.6)	87.7 (11.1)	NS
Anthropometrics, mean (sd):				
BMI	28.8 (4.9)	27.0 (4.2)	29.9 (5.0)	0.001
Neck circumference	39.2 (5.6)	37.8 (6.1)	40.0 (5.0)	0.001
Waist circumference	101.0 (13.2)	96.2 (11.5)	104.0 (13.3)	0.001
Medication, n (%):				
CA-blockers	80 (20)	27 (17)	53 (23)	NS
B-blockers	185 (47)	72 (46)	113 (48)	NS
ACEI+ARB	227 (58)	90 (57)	137 (59)	NS
Digoxin	1 (0)	0 (0)	1 (0)	NS
Diuretics	130 (33)	50 (32)	80 (34)	NS
Number of hypertensive drugs, mean (sd)	1.6 (0.9)	1.5 (0.8)	1.6 (0.9)	NS
Co-morbidities, n (%):				
Diabetes	67 (17)	20 (12)	47 (20)	NS
IHD	286 (73)	112 (70)	174 (74)	NS
HC	114 (29)	40 (25)	74 (32)	NS
TIA/Stroke	8 (2)	3 (2)	5 (2)	NS
Sleep disordered breathing, mean (sd):				
AHI	14.0 (17.6)	2.1 (1.5)	21.9 (18.9)	0.000
ODI	12.8 (16.8)	2.1 (1.5)	20.1 (18.4)	0.000
No OSA, n (%)	161 (41)	161 (41)	—	—
Mild OSA, n (%)	113 (29)	—	113 (29)	—
Moderate OSA, n (%)	64 (16)	—	64 (16)	—
Severe OSA, n (%)	57 (14)	—	57 (14)	—

**Aim:** To explore symptoms and characteristics associated with undiagnosed OSA in primary care patients with HT.

**Methods:** Cross-sectional design, including 411 patients (52% women), mean age 57.9 yrs (SD 5.9 yrs), with HT (BP >140/90) from four centres. All underwent a full-night respiratory recording to establish presence and severity of OSA. Clinical variables, medication and co-morbidities, as well as data regarding symptoms/characteristics, insomnia, daytime sleepiness, depression and health were collected during a clinical examination. Factor analyses and structural equation modelling (SEM) were used to explore the relationships between symptoms, clinical characteristics and diagnosis of OSA.

**Results:** Fifty-nine per cent of the patients had OSA. An exploratory factor analyses based on 19 variables yielded a six-factor model (i.e., anthropometrics, BP, OSA-related symptoms, comorbidity, health complaints, and physical activity) explaining 58% of the variance. SEM analyses showed strong significant associations between anthropometrics (i.e., body mass index, neck circumference, waist circumference) (0.45), OSA-related symptoms (i.e., snoring, witnessed apneas, dry mouth) (0.47) and AHI. No direct effects of OSA on comorbidities, BP, dysomnia or health were observed.

**Conclusion:** OSA was highly prevalent and directly associated to anthropometrics and snoring, witnessed apneas and dry mouth in the morning. When meeting patients with HT, these characteristics could be used by nurses working at HT clinics to identify patients who are in need of referral to a sleep clinic for OSA evaluation.

### P4392 Differences in cardiovascular signs and risk factors among hypertensive middle aged men and women with high vs. low risk on the Berlin sleep apnea questionnaire



A. Brostrom<sup>1</sup>, P. Johansson<sup>2</sup>, B. Riegel<sup>3</sup>, P. Nilsen<sup>4</sup>, B. Fridlund<sup>5</sup>, E. Svanborg<sup>1</sup> on behalf of Hypersleep. <sup>1</sup>Department of Clinical Neurophysiology, Linköping University Hospital, Sweden, Linköping, Sweden; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Linköping University Hospital, Sweden, Linköping, Sweden; <sup>3</sup>University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, United States of America; <sup>4</sup>Faculty of Health Sciences Linköping University, Sweden, Linköping, Sweden; <sup>5</sup>Jonkoping University, School of Health Sciences, Department of Nursing Science, Jonkoping, Sweden

**Background:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep-related breathing disorder associated with hypertension (HT), increased morbidity and mortality. Difficulties to identify patients with OSA have been described in primary care, causing low referral rates to sleep clinics. The Berlin sleep apnea questionnaire (BSAQ) is a validated tool that can help to identify patients.

**Aim:** To describe and compare (I) cardiovascular signs and risk factors associated with high and low risk for OSA, as measured by the BSAQ, in men and women with HT, as well as (II) to compare traditional sleep-related symptoms between high and low-risk patients of both genders.

**Methods:** Cross-sectional design, 480 patients mean age 57.8 yrs ( $\pm 6.7$  yrs) with HT were included at 4 primary care centres in Sweden. Clinical examinations (performed by one nurse and one physician specialized in sleep medicine), and the BSAQ, the Minimal insomnia symptoms scale, the Epworth sleepiness scale, the Hospital anxiety and depression scale, as well as the International Physical Activity Questionnaire were used to collect data. Physical activity was measured with validated pedometers.

**Results:** 71% of the men and 61% of the women had high risk for OSA. 76% of the high-risk men expressed that others were bothered by their snoring compared to 63% of the women ( $p<0.05$ ). Men with high risk reported that breathing pauses had been noticed more commonly by others compared to women ( $p<0.05$ ). Men who demonstrated a high risk for OSA had more dyslipidaemia ( $p<0.05$ - $p<0.001$ ), higher mean levels of P-Crea ( $p<0.001$ ) and lower heredity of CVD ( $p<0.001$ ) than women. These men also reported more days/week of moderate ( $p<0.05$ ) and high intensity physical activity ( $p<0.05$ ), but steps/day did not differ. Medication with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers were more common among high-risk men ( $p<0.001$ ), but diuretics ( $p<0.001$ ) and hypnotics ( $p<0.05$ ) were more common among high-risk women. High-risk women reported moderate clinical insomnia more commonly than men ( $p<0.05$ ). Difficulties initiating sleep and difficulties maintaining sleep were also more common among high-risk women compared to men, 41% and 62% vs. 20% and 50% ( $p<0.05$ ). The mean HADS anxiety score and the number of patients above cut-off were significantly higher among women with high risk compared to men ( $p<0.05$ ). Blood pressure, arrhythmias or diabetes did not differ between the risk groups.

**Conclusion:** Knowledge about gender-specific symptoms, cardiovascular signs and risk factors associated with high BSAQ risk might help to identify patients in need of sleep respiratory recordings.

### P4393 Is increased high-sensitive troponin T associated with severity of sleep apnoea syndrome?



N. Troester<sup>1</sup>, M. Palfner<sup>1</sup>, M. Dominco<sup>1</sup>, A. Avian<sup>2</sup>, H. Olschewski<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Medical University Graz, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonology, Graz, Austria; <sup>2</sup>Medical University of Graz, Department of Informatics, Statistics & Documentation, Graz, Austria

**Purpose:** With sleep apnoea syndrome (SAS) being a factor for cardiovascular

**CAD: SECONDARY PREVENTION, CARDIAC REHAB, PROGNOSIS**

**158**

**TYPE D PERSONALITY PREDICTS RISK FACTORS AND CLINICAL OUTCOMES IN POST ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS**

**A.L. Arrebola-Moreno**<sup>1</sup>, D. Petrova<sup>2</sup>, R. Garcia-Retamero<sup>2</sup>, A. Melgares-Moreno<sup>2</sup>, J.A. Ramirez-Hernandez<sup>1</sup>, A. Catena

1. Interventional Cardiology Unit. Cardiology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

2. Experimental Psychology Department, University of Granada, Granada, Spain

*Background:* Evidence suggests that psychological factors can affect longevity via their influence in cardiovascular (CV) diseases. The “distressed” personality type or “type D” refers to those individuals who simultaneously tend to experience negative emotions and inhibit their self-expression. Type D personality has been associated with more adverse CV events in coronary heart disease (CHD) patients. However, the mechanism through which type D personality influences clinical outcomes is still not clear.

*Objectives and methods:* The aim of our research was investigating the pathophysiological pathways through which type D personality leads to worse CV prognosis in CHD patients. We investigated 99 post-acute coronary syndrome (ACS) patients. All patients completed the DS-14 personality scale. Patients underwent coronary angiography and percutaneous coronary intervention if necessary. Anthropometric measures and fasting blood samples including lipid profile were taken within 3 days after the CV event.

*Results:* Patients who had type D personality tended to have 1) more obstructed arteries, 2) more stents placed, 3) larger waist/hip ratio, 4) more triglycerides (TG), 5) less high-density lipoprotein (HDL), 6) more urea, and 7) more platelets. After controlling for relevant clinical factors, type D personality remained a significant predictor of the number of obstructed arteries ( $B=.02$ ,  $p=.0009$ ), the number of stents placed ( $B=.03$ ,  $p=.014$ ), platelets ( $B=1.61$ ,  $p=.031$ ), and high-density lipoprotein ( $B=-.27$ ,  $p=.043$ ). High-density lipoprotein partially mediated the relationship between D personality and 1) the number of obstructed arteries, and 2) the number of stents. In particular, patients who were more distressed had lower levels of good cholesterol and in turn more obstructed arteries and stents placed.

*Conclusions:* These results suggest that post-ACS patients who are more “distressed” tend to have more CV risk factors (lower HDL levels, more TG, urea, and platelets) and more obstructed coronary arteries and stents placed. This might be due to an unhealthy lifestyle (e.g., higher waist to hip ratio), which may contribute to their worse clinical outcomes.

**CAD: SECONDARY PREVENTION, CARDIAC REHAB, PROGNOSIS****160****EARLIER MYOCARDIAL INFARCTION AS AN EXPLANATION OF THE SMOKER PARADOX: A QUANTITATIVE APPROACH****A.L. Arrebola-Moreno<sup>1</sup>**, D. Petrova<sup>2</sup>, J.P. Arrebola<sup>3</sup>, J.A. Ramirez-Hernandez<sup>1</sup>, A. Catena<sup>2</sup>, R. Garcia-Retamero<sup>2</sup>

1. Interventional Cardiology Unit, Cardiology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

2. Experimental Psychology Department, University of Granada, Granada, Spain

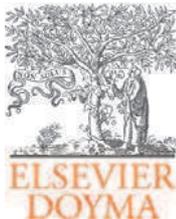
3. Laboratory of Medical Investigation, San Cecilio University Hospital, University of Granada, Spain.

*Background:* Paradoxically, smokers have lower mortality after acute coronary syndrome than non-smokers. This has been attributed to the younger age, lower co-morbidity, more aggressive treatment, and lower risk profile of smokers. Most of the conducted studies assess the impact of smoking using a categorical variable (i.e. smoker vs. non-smoker) and do not take into account the amount of consumed tobacco. In this study we sought to assess whether the extent of tobacco consumption (the number of cigarettes per day) was related to the extension of the coronary artery disease in patients suffering a first acute coronary syndrome (ACS).

*Methods:* Participants were 98 consecutive patients that underwent a coronary angiography because of a first ACS. Standardized questionnaires were used to determine participants' past medical history, medication, and cardiovascular risk factor, including the average number of cigarettes per day. All coronary angiographies were checked by two experienced interventional cardiologist. A coronary stenosis of more than 50% in a main coronary branch was considered an obstructed vessel, and the sum of the total obstructed coronary vessels per patient was calculated.

*Results:* The number of cigarettes was negatively correlated with the age of the patients ( $r=-0.40$ ;  $p<0.001$ ). A negative significant association was found between the number of cigarettes per day and the number of obstructed vessels ( $OR=0.94$ ;  $p=0.05$ ). When the age of the patient was included in the model, the association disappeared ( $p=0.10$ ).

*Conclusions:* Our results are in agreement with previous studies suggesting that tobacco consumption might be related to an earlier development of plaque unstabilization and the presentation of an earlier acute coronary event. Therefore, when a first coronary angiography is performed on a patient who is a smoker, he is usually younger and has fewer obstructed coronary arteries, as atherosclerotic plaques might not have had enough time to develop. The presence of fewer obstructed coronary arteries at the start of secondary prevention might explain a part of the smoker paradox



# International Journal of Clinical and Health Psychology

www.elsevier.es/ijchp



## ORIGINAL ARTICLE

# On the protective effect of resilience in patients with acute coronary syndrome

Antonio L. Arrebola-Moreno<sup>a</sup>, Rocio Garcia-Retamero<sup>b,c,\*</sup>, Andrés Catena<sup>b</sup>,  
Rafael Marfil-Álvarez<sup>a</sup>, Rafael Melgares-Moreno<sup>a</sup>, José A. Ramírez-Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Spain

<sup>b</sup> Universidad de Granada, Spain

<sup>c</sup> Center for Adaptive Behavior and Cognition, Max Plank Institute for Human Development, Germany

Received October 3, 2013; accepted February 3, 2014

### KEYWORDS

Resiliencia;  
Inflamación;  
Acute myocardial  
infarction;  
Acute coronary  
syndrome;  
Cross-sectional study

**Abstract** Research on the contribution of positive personality traits to the progression of coronary heart disease (CHD) is notably absent. Resilience is the capacity to develop oneself successfully despite adverse circumstances. In a study of patients with acute coronary syndrome (ACS), the authors investigated the effect of resilience on indicators of CV severity and the physiological mechanisms underlying this effect. Patients ( $n=134$ ) completed a scale measuring resilience. The authors measured troponin-I and myoglobin as indicators of ACS severity, and white blood cell (WBC) count and neutrophils as inflammatory markers. Results showed that self-efficacy—a component of resilience—was negatively related to both myoglobin and troponin after the acute coronary event. The relationship between resilience and these prognostic markers was mediated by the WBC count. Importantly, this result held significant after controlling for the effect of classic CV risk factors and demographics. The authors conclude that resilience decreases the extent of the myocardial infarction by affecting the inflammatory response, showing a protective effect.

© 2013 Asociación Española de Psicología Conductual. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### PALABRAS CLAVE

Resiliencia;  
Inflamación;  
Infarto coronario  
agudo;  
Síndrome coronario  
agudo;

**Resumen** En la actualidad la investigación sobre la influencia de los rasgos de personalidad positivos sobre la enfermedad coronaria (EC) es escasa. La resiliencia se define como la capacidad para autodesarrollarse con éxito a pesar de las circunstancias adversas. En un estudio, los autores han investigado el efecto de la resiliencia en varios indicadores de severidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA;  $n=134$ ) y los mecanismos que subyacen a este efecto. Los pacientes completaron una escala que medían sus niveles de resiliencia. Los autores midieron los niveles de troponina-I y mioglobina como indicadores

\*Corresponding author at: Facultad de Psicología, Campus Universitario de Cartuja, s/n, 18071 Granada, Spain.  
E-mail address: rretamer@ugr.es (R. Garcia-Retamero).

Estudio cross-sectional

de la severidad del SCA, y el número total de glóbulos blancos (NGB) y neutrófilos como marcadores de inflamación. Los resultados han puesto de manifiesto que el nivel de auto-eficacia —un componente de la resiliencia— se relaciona negativamente con los niveles de mioglobina y troponina después de un evento coronario agudo. La relación entre la resiliencia y estos marcadores está mediada por el NGB. Este resultado se mantiene tras controlar el efecto de los factores cardiovasculares clásicos y demográficos. Los autores concluyen que la resiliencia reduce la extensión del infarto de miocardio influyendo en la respuesta inflamatoria, mostrando un efecto protector.

© 2013 Asociación Española de Psicología Conductual. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular disease (CVD) is a major public health burden in the industrialized countries, including the United States and Europe (World Health Organization [WHO], 2011). Most recent estimates from the American Heart Association suggest that one third of American adults (i.e., nearly 80 million people) have some form of CVD (Roger et al., 2012). The most common forms are: coronary heart disease (CHD), chest pain, heart failure, and stroke (Roger, Go, Lloyd-Jones, Adams, Berry, Brown, 2011). Data from prospective-cohort and case-control studies showed that modifiable risk factors (e.g., smoking, high lipid levels, obesity, physical inactivity, low daily fruit and vegetable consumption, and alcohol overconsumption) are important predictors of risk of CVD (Yusuf et al., 2004).

There is also a growing body of literature showing that psychological factors play a crucial role in adverse cardiovascular outcomes (Pelle, Denollet, Zwisler, & Pedersen, 2009). To illustrate, methodologically sound epidemiological studies indicated that negative emotions, including stress, and sub-facets of negative affectivity (e.g., depression) contribute to the initiation and progression of CVD (Denollet, Freedland, Carney, de Jonge, & Roest, 2013). People who have had heart attacks suggest stress as the cause of their disorder (Cameron, Petrie, Ellis, Buick, & Weinman, 2005). Evidence for the role of stress as a precipitating factor for heart attack in people with CVD is also clear: Stress increases risk (Arnold, Smolderen, Buchanan, Li, & Spertus, 2012). A large cross-cultural study, the INTERHEART study (Yusuf et al., 2004), compared more than 15,000 people who had experienced a myocardial infarction (MI) with almost as many who had not, attempting to identify significant risk factors that held across cultures. This study identified a set of stressors that showed a significant relationship to MI, including workplace and home stress and major life events. These stress factors were significantly related to MI and made a substantial contribution to the risk.

Depression is also a major contributor to CVD. Depression is common among individuals with heart disease especially after acute MI, with more than 1 in 5 patients meeting diagnostic criteria (Thombs et al., 2008). Depression is 3 times more common in patients after acute MI than in the general community (Thombs et al., 2006). Depression during hospitalization is associated with more than 3-fold increased risk of CHD within 18 months of the hospitalization (Dragu et al., 2008). Moreover, in a study of 5-year CHD survival among cardiac patients, Lesperance, Frasere-Smith, Talajic, and Bourassa (2002) showed that increases

in the level of depression were associated with dose-response increases in CHD risk.

Interestingly, research investigating the effect of positive emotions, cognitions, and personality traits to the initiation and progression of CHD has been notably absent. In addition, the few studies on this issue did not explore possible physiological mechanisms underlying their effect (Tugade, Fredrickson, & Barrett, 2004). To illustrate, the tendency to hold optimistic beliefs about the future has been found to be associated with better cardiovascular health in some prospective studies (Tindle et al., 2009). The effects of optimistic beliefs include lower incidence of CHD and risk of cardiovascular death, and better prognosis following heart surgery (Giltay, Kamphuis, Kalmijn, Zitman, & Kromhout, 2006; Kubzansky, Sparrow, Vokonas, & Kawachi, 2001).

Another concept related to CVD that is gaining momentum is resilience—or the capacity to overcome adverse events and to be able to develop oneself successfully despite very adverse circumstances (e.g., death of family members, wars, serious traumas; Ali, Dwyer, Vanner, & Lopez, 2010; Bonanno, 2004; Seery, 2011; Zautra, Hall, & Murray, 2010). Resilience is related to the way individuals cope, overcome, and become positively strengthened by changes and challenges and has been largely studied in younger and older adults (Fry & Keyes, 2010). Resilient individuals use positive emotions to rebound from stressful experiences quickly and effectively (Giltay et al., 2006), and find positive meaning in negative circumstances.

Resilient individuals have also been found to build supportive social networks that facilitate coping, and to show a faster cardiovascular recovery after negative events (Tugade et al., 2004). For instance, Tugade and Fredrickson (2004) measured cardiovascular responding to a laboratory stressor in a sample of undergraduates. Six indices of cardiovascular responding were collected, including heart rate, finger pulse amplitude, pulse transmission times to the finger and the ear, and diastolic and systolic blood pressure. The authors calculated an aggregate index of duration of cardiovascular reactivity (time to return to baseline levels) for each participant by computing the mean duration score across these six indices, and showed that participants with higher resilience evidenced faster cardiovascular recovery from negative emotional arousal. Similarly, Chan, Lai, and Wong (2006) showed that CHD patients with higher resilience achieve better health outcomes than low-resilient CHD patients in response to an 8-week rehabilitation program, as indicated by higher physical and mental measures, lower

cholesterol levels, and better performance on a walk test. Moreover, resilience was a significant predictor of posttraumatic growth related to the onset of heart disease, indicating that CHD patients with higher resilience showed more posttraumatic growth than patients with lower resilience. However, there is a dearth of research investigating the effect of resilience on indicators of CVD severity and the physiological mechanisms underlying this effect (Feder, Nestler, Westphal, & Charney, 2010).

A number of pathophysiological mechanisms have been proposed to explain the relationship between psychological factors and cardiovascular outcomes, including hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, platelet activation, and inflammation (Cohen et al., 2012). Circulating inflammatory markers are important predictors of cardiac risk, as they are often associated with increased incidence of adverse cardiac events (Sabatine et al., 2002) as well as increased mortality after controlling for conventional risk factors (Ikonomidis, Stamatelopoulos, Lekakis, Vamvakou, & Kremastinos, 2008). For instance, increases in interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor alpha, and C-reactive protein play an important role in the pathogenesis and progression of CVD and are associated with various psychosocial factors including early life adversity, stress, hostility, and social isolation (Steptoe, Hamer, & Chida, 2007). The total white blood cell (WBC) count and the percentage of neutrophils are also predictors of cardiovascular outcomes (Cabrerizo-García, Zalba, Pérez, & Ruiz, 2010). In fact, a recent systematic review showed that the percentage of neutrophils measured on-admission are related to mortality rate and/or to major adverse clinical events in patients with acute coronary syndrome (ACS; Guasti et al., 2011).

In the current research, we investigated whether resilience influences cardiovascular prognosis in patients with ACS. In particular, we investigated whether resilience affects levels of troponin-I and myoglobin-two cardiac enzymes that are released to the vascular system after a myocardial infarction. These enzymes serve as sensitive and specific indicators of damage to the myocardium and tend to be reliable indicators of ACS severity in clinical practice (Thygesen et al., 2012). Peak levels of these enzymes after an acute coronary event correlate with the extension of the MI and provide important prognostic information (Heidenreich et al., 2001). We also investigated the physiological mechanisms underlying the effect of resilience on ACS severity. Following Feder et al. (2010), we examined whether this effect is mediated by inflammation (i.e., total WBC count and percentage of neutrophils). In our analyses we controlled for the effect of risk factors including age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, and body mass index (BMI).

**Method**

**Sample**

Our participants were 134 consecutive patients (average age of 61.8 years, *SD*=9.80, range 31-82; 82% males) who were admitted to the hospital “Virgen de las Nieves” of the University of Granada with ACS. Patients’ sociodemographic features are displayed in Tables 1 and 2. Half of the patients had dyslipidemia and ST elevation\*; one third smoked and had diabetes; and almost 60% had hypertension. Patients with or without ST-segment elevation were eligible to participate in the study. The inclusion criteria for participation were having elevated cardiac markers (i.e., Troponin-I) and having ischemia. The exclusion criterion were having an inflammatory disease and/or having neurological problems. Seventy-nine percent of the

**Table 1** Percentage of patients with classical risk factors and ST elevation.

Variable	No	Yes	Statistical test
Smoking	84	50	$\chi^2=8.63, p<.01$
Hypertension	57	77	$\chi^2=2.985, p>.08$
Diabetes	87	47	$\chi^2=11.94, p<.01$
Dyslipidemia	64	70	$\chi^2=.27, p>.60$
ST elevation	67	67	$\chi^2=.00, p=1.00$

\* A ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) usually reflect an acute coronary occlusion and indicates a poor early-term clinical outcome, whereas a non-STEMI (NSTEMI) usually reflect a critically ill but not complete coronary artery obstruction and indicates a poor long-term clinical outcome (Park et al., 2013).

**Table 2** Averages, 95% confidence intervals (CI), standard error of the mean (SEM), and median of resilience factors and biochemical markers.

Factor	Average	95% CI LL	95% CI UL	SEM	Median
Age	61.80	60.12	63.47	0.85	63.00
BMI	28.77	28.01	29.53	0.38	28.03
Troponin I	31.49	25.10	37.89	3.23	13.94
Myoglobin	496.29	370.18	622.41	63.76	200.35
WBF	10.23	9.59	10.87	0.32	9.39
Neutrophils	69.86	67.80	71.92	1.04	70.70
RS self-efficacy	59.21	57.31	61.11	0.96	62.00
RS purpose	31.14	30.12	32.17	0.52	31.50
RS Cognitive Avoidance	39.15	38.01	40.29	0.58	40.50

approached patients were eligible and agreed to participate in the study. Patients were recruited prospectively between July 2011 and December 2011 at bedside 3 days after the ACS. Patients were recruited by a trained assistant, who described the purpose of the study and answered questions. We followed the guidelines of the European Society of Cardiology for diagnosis (see ESC Guidelines, 2007) to recruit participants. The Ethics Committee of the Hospital “Virgen de las Nieves” of the University of Granada approved the methodology of the study. All participants signed an informed consent form to participate in the study.

### Instruments and procedure

Participants' demographics, anthropometric, and laboratory data-including fasting lipid profile and serum glucose-were measured at baseline. We measured age, sex, height, and weight in all participants. All participants provided a medical history and underwent a clinical examination. Standardized questionnaires were used to determine participants' medical history, medication use, and their cardiovascular risk. Participants were classified as hypertensive if they (a) had an average systolic blood pressure of >140 mm Hg and/or a diastolic blood pressure of >90 mm Hg at rest, (b) had previous history of hypertension, or (c) were taking antihypertensive drugs. Patients were classified as diabetics if they (a) had fasting blood glucose of >126 mg/dL, (b) had previous history of diabetes mellitus, or (c) were taking insulin/oral hypoglycemics. A fasting venous sample was collected in all patients, and total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels were determined by standard enzymatic methods.

**Resilience.** Participants completed the Wagnild and Young (1993) Resilience Scale (RS), which is a 25 item Likert-type rating scale that measures degree of resilience. It includes a number of protective health factors such as self-esteem, flexibility, ability to deal with conflict, availability of external support, and familiar cohesion. The scale was translated into Spanish by skilled translators. The translated version showed very good psychometrics (Cronbach's alpha = .90). Previous research identified two (Heilemann, Lee, & Kury, 2003; Wagnild & Young, 1993) or three components (Rodríguez et al., 2009) in exploratory factor analyses. We conducted an exploratory factor analysis with principal components extraction and Varimax rotation. With results consistent with previous research, we identified the following three components in this analysis (KMO=0.76, Bartlett sphericity test  $p<.001$ ): *self-efficacy*, or the ability to cope with difficult and complex situations as well as the strength to do it (Cronbach's alpha=.86; 11 items, examples of items are “I usually manage one way or another,” and “I am able to depend on myself more than anyone else”); *purpose*, or the ability to stay motivated over time and be operative (Cronbach's alpha=.75; 6 items, examples of items are “When I make plans, I follow through with them,” and “I am determined”); and *meaning of life and cognitive avoidance*, or the ability to find positive aspects in life events, and to avoid dealing with situations when you cannot change them (Cronbach's alpha=.73; 7 items, examples of items are “I feel proud

that I have accomplished things in life,” and “I do not dwell on things that I can't do anything about”). One item (“I seldom wonder what the point of it all is”) did not load in any of the three factors.

After completing this scale, participants answered other unrelated questions. These results will be reported elsewhere. Participants completed the questionnaires at bedside while they stayed at the Hospital “Virgen de las Nieves.” There were no time constraints, but the questionnaire took approximately 30 min to complete.

**Biochemical markers.** We measured the following markers:

1. Indicators of ACS severity. Venous samples were collected in all patients at admission, and 3, 6, and 12 h. after admission. We used standard enzymatic methods to measure peak levels of cardiac damage enzymes after the coronary event (i.e., troponin-I and myoglobin).
2. Inflammatory markers. Venous samples were collected in all patients at admission and leucocytes (i.e., total WBC count) and percentage of neutrophils were measured using standard methods.

### Statistical analyses

Demographics and characteristics of the sample of participants were analyzed using descriptive statistics and  $\chi^2$  statistical tests (Table 1; see Montero & León, 2007; Ramos-Alvarez, Moreno-Fernández, Valdés-Conroy, & Catena, 2008). Biochemical markers and resilience were positively skewed (Table 2). Therefore, we computed non-parametric Spearman rho correlations.

Troponin-I, WBC count, neutrophils, and components of resilience were converted into binary variables using their corresponding medians as cut points. BMI was dichotomized by using the standard value of 25. We defined two clusters of variables: predictor variables (the three components of resilience, i.e., RS self-efficacy; RS purpose; and SRRS) and control variables (ST elevation; classical risk factors including age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, and BMI; and inflammatory markers including WBC count and neutrophils).

We conducted logistic regression analyses to test whether predictor and control variables predict severity of ACS severity (i.e., levels of troponin-I and myoglobin) (Model I). Significant predictor and control variables were then submitted to a hierarchical logistic multiple regression analysis to determine whether significant components of resilience improve the prediction of severity of ACS after including significant control variables in the equation (Model II). Odds ratios were computed to evaluate the effect size of the variables. Chi-square test and Nagelkerke  $R^2$  were computed to evaluate improvements in predictive power when components of resilience were added to Model II. The Hosmer-Lemeshow test was used as the goodness-of-fit test of regression models.

To investigate whether the relationship between resilience and severity of ACS is mediated by inflammatory markers, we conducted mediational analyses following Preacher and Hayes (2008), with components of resilience as predictors, indicators of ACS severity as the criterion variables, and the significant inflammatory markers (i.e.,

**Table 3** Correlations between psychological variables, inflammatory markers, and indicators of ACS severity.

	My	Lk	N	RS-Self Efficacy	RS-Purpose	RS-Cognitive Avoidance
Troponin I (T-I)	.84***	.44***	.30***	-.21*	-.06	-.07
Myoglobin (My)		.48***	.36***	.17+	.07	-.08
Leukocytes (Lk)			.57**	-.19*	-.06	-.08
Neutrophils (N)				-.01	.07	-.05

\*\*  $p < .001$ ; \*  $p < .05$ ; +  $p < .10$ .

WBF and neutrophils) as mediators. Indirect effects were tested by using an accelerated and bias corrected bootstrap procedure (5000 samples), implemented in the Preacher and Hayes' PROCESS macro. Variables were mean centered, and heteroscedasticity consistent standard errors were used. In the analyses, we controlled for the effect of ECG ST deviation and classical risk factors by including these variables as covariates. Inflammatory markers were also included as moderators in the analyses to test whether they modulate (rather than mediate) the effect of components of resilience on severity of ACS. All the statistical decisions were conducted using a two-sided .05 significance level.

## Results

### Resilience, severity of acute coronary syndrome, and inflammatory markers

Table 3 shows the relationships between components of resilience, inflammatory markers, and indicators of ACS severity. RS self-efficacy is related to severity of ACS (troponin-I,  $r = -.21$ ,  $p = .02$ , and myoglobine,  $r = -.17$ ,  $p = .05$ ) and WBC count ( $r = -.19$ ,  $p = .03$ ). In contrast, RS purpose and cognitive avoidance are not related to ACS severity or inflammatory markers. In addition, RS purpose is related to age ( $r = .23$ ,  $p = .01$ ) and hypertension ( $r = .21$ ,  $p = .02$ ). In addition, most of the classical risk factors were related to troponin I (age,  $r = -.22$ ,  $p = .01$ , diabetes,  $r = -.23$ ,  $p = .01$ , smoking habits,  $r = .19$ ,  $p = .03$ ), myoglobine (age,  $r = -.20$ ,  $p = .02$ , sex,  $r = -.24$ ,  $p = .01$ , diabetes,  $r = -.18$ ,  $p = .04$ ), and WBC count (age,  $r = -.25$ ,  $p = .003$ , sex,  $r = -.23$ ,  $p = .01$ ). Finally, ST elevation was associated to troponin-I ( $r = .61$ ,  $p < .001$ ), myoglobine ( $r = .58$ ,  $p < .001$ ), WBC count ( $r = .27$ ,  $p = .001$ ), and neutrophils  $r = .25$ ,  $p = .004$ ).

Logistic regression on troponin-I (Model I) indicated that ST elevation, inflammatory markers, and classical risk factors accounted for a significant amount of variability (block  $\chi^2_{(8)} = 65.88$ ,  $p < .001$ , Nagelkerke  $R^2 = .52$ , HL  $\chi^2_{(8)} = 8.75$ ,  $p = .36$ , 78% correct classifications). However, only ST elevation (reference category: STEMI, OR=7.90,  $p < .001$ ) and WBC count (reference category: low level, OR=4.95,  $p = .003$ ) were significant. The predictive power of Model II was also significant (block  $\chi^2_{(8)} = 9.91$ ,  $p = .002$ , Nagelkerke  $R^2 = .58$ , HL  $\chi^2_{(8)} = 13.14$ ,  $p = .11$ , 83% correct classifications). RS self-efficacy significantly improved predictive power (reference category: High self-efficacy, OR=5.04,  $p = .003$ ), indicating that patients with low RS self-efficacy tended to have higher levels of troponin-I than those with high levels of RS self-efficacy.

Logistic regression on myoglobine (Model I) indicated that ST elevation and classical risk factors accounted for a significant amount of variability (block  $\chi^2_{(8)} = 57.37$ ,  $p < .001$ , Nagelkerke  $R^2 = .46$ , HL  $\chi^2_{(8)} = 3.35$ ,  $p = .91$ ). Only ST elevation (reference category: STEMI, OR=7.29,  $p < .001$ ), sex (reference category: female, OR=4.33,  $p = .03$ ), and WBC count (reference category: low counts, OR=4.08,  $p = .01$ ) were significant. The predictive power of Model II was also significant (block  $\chi^2_{(8)} = 7.01$ ,  $p = .01$ , Nagelkerke  $R^2 = .51$ , HL  $\chi^2_{(8)} = 12.69$ ,  $p = 0.12$ ). RS self-efficacy significantly improved prediction power (reference category: High self-efficacy, OR=3.55,  $p = 0.01$ ), indicating that patients with low RS self-efficacy tended to have higher levels of myoglobine than those with high RS self-efficacy.

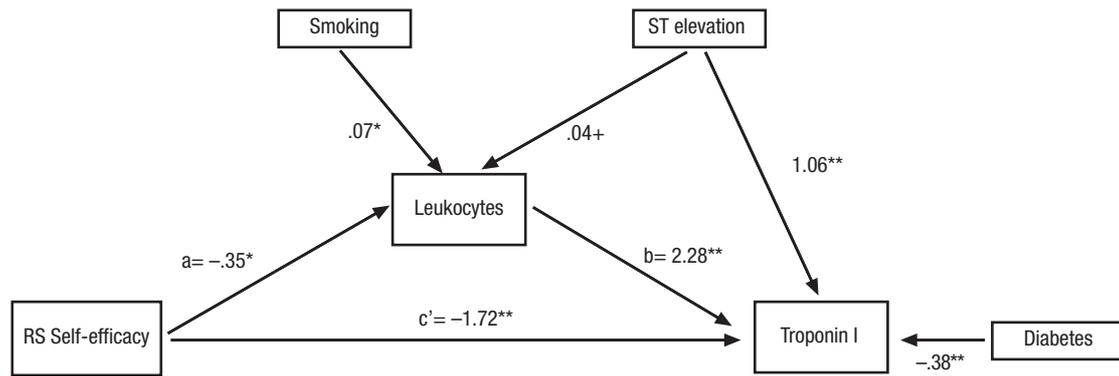
### Mechanism explaining the relationship between resilience and severity of acute coronary syndrome

When WBC count was included as a mediator in the regression analysis, the relationship between RS self-efficacy and troponin-I remained significant ( $c'$  path=  $-1.72$ ,  $p = .017$ ; see Figure 1). The relationship between RS self-efficacy and WBC count (a) and between WBC count and troponin-I (b) was also significant ( $a = -.36$ ,  $p = .04$ ,  $b = 2.28$ ,  $p < .001$ ). Both the total (estimate=  $-2.53$ ,  $p = .001$ ) and indirect effects (Bootstrap estimated effect:  $-.80$  95% CI [ $-1.81$ ,  $-.12$ ]) of RS self-efficacy on troponin-I were significant. In addition, our analysis showed that WBC count act as a mediator rather than as a moderator of the relationship between RS self-efficacy and troponin-I,  $F_{(1,122)} = 0.689$ ,  $p > .41$ .

Finally, when WBC count was included as a mediator in the regression analysis, the relationship between RS self-efficacy and myoglobine was not significant ( $c'$  path=  $-.29$ ,  $p = .52$ ; see Figure 2). In contrast, the relationship between RS self-efficacy and leukocytes (a) and between leukocytes and troponin-I (b) were significant ( $a = -.35$ ,  $p = .038$ ,  $b = 1.42$ ,  $p < .001$ ). The total (estimate=  $-.79$ ,  $p = .04$ ) and indirect effects of RS self-efficacy on myoglobine (Bootstrap estimated effect:  $-.50$  95%CI [ $-1.07$ ,  $-.08$ ]) were significant. Again, our analysis showed that WBC count acts as a mediator rather than as a moderator of the relationship between RS self-efficacy and myoglobine,  $F_{(1,122)} = .74$ ,  $p = .39$ .

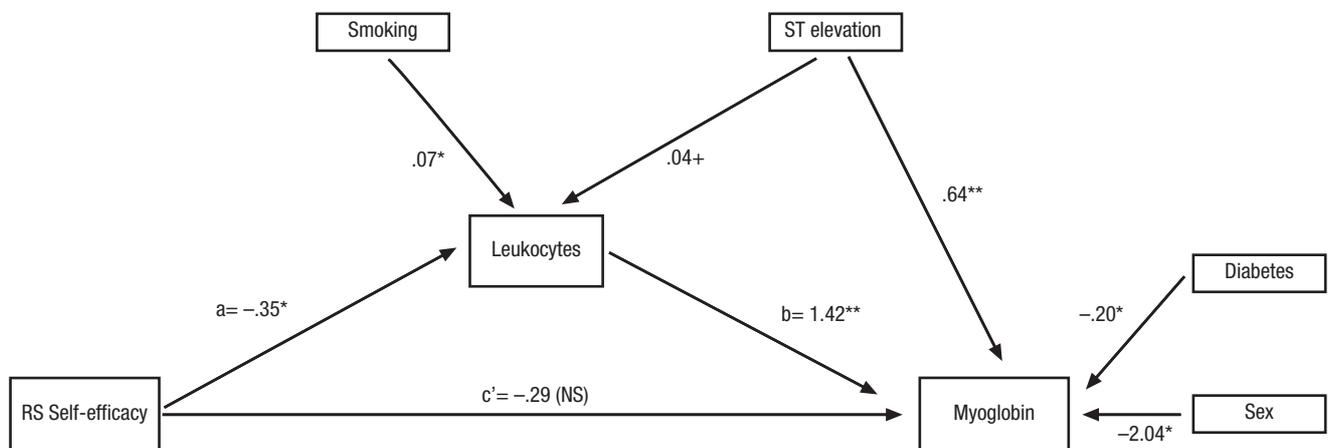
## Discussion

In this study, we aimed at investigating the influence of resilience on biological parameters of inflammation and severity in the acute setting of an ACS. Results showed that



**Figure 1** Path scheme of the effect of RS self-efficacy on troponin-I and the mediator effect of leukocytes. In the analyses, we controlled for the effect of ST elevation and classical risk factors. Only significant and almost significant factors were displayed. Note: Estimated coefficients are shown.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p = .09$ .



**Figure 2** Path scheme of the effect of RS self-efficacy on myoglobin and the mediator effect of leukocytes. In the analyses, we controlled for the effect of ST elevation and classical risk factors. Only significant and almost significant factors were displayed. Note: Estimated coefficients are shown.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p = .09$ .

self-efficacy—a component of resilience—was negatively related to peak levels of both troponin and myoglobin after an acute coronary event. Both myoglobin and troponin are important cardiac enzymes that are released after necrosis of the myocardium in the context of an acute coronary event. They are considered as prognostic markers as they reflect the magnitude of necrosis. Our results further showed that the relationship between self-efficacy and these prognostic markers was partially mediated by WBC count (i.e., an inflammatory marker). Importantly, this result held significant after controlling for the effect of ST elevation, patients' age, sex, body mass index, smoking habits, HTA, diabetes, and dyslipidemia. Thus, self-efficacy might influence the size of the myocardial infarction by affecting the inflammatory response, showing a protective effect.

Published research converges to suggest that there is a direct relationship between inflammation and coronary atherosclerosis both in acute and chronic settings (He, Tang, Ling, Chen, & Chen, 2010). Previous research (e.g.,

Cabrerizo-García et al., 2010; Dragu et al., 2008) also indicated that WBC count and percentage of neutrophils at admission are related to cardiovascular prognosis after an acute coronary event. In addition, Duivis et al., (2012) showed that depression predicts subsequent inflammation (e.g., leukocytes) in patients with stable CHD. In contrast, baseline levels of WBC count do not predict subsequent depressive symptoms, suggesting that depression is a risk-factor for inflammation which, in turn, predicts CHD. With our study, we add to this body of literature showing that the protective effect of resilience on CHD is also mediated by inflammation. In alignment with previous research, we assume that resilience might reduce inflammation rather than the other way around. This conclusion is supported by the fact that resilience is a personality trait relatively stable across long time periods (Bonanno, 2004; Seery, 2011; Wagnild, 2009). Therefore, it might not be influenced by transient levels of inflammation.

Our results are also consistent with research by Ikeda et al. (2011), who indicated that optimism, another positive

personality trait, also has a protective effect for CHD by reducing inflammation. In particular, the authors showed that higher overall optimism scores were associated to lower levels of interleukin-6—a cytokine with an important role in the inflammatory acute phase response. The study by Ikeda et al. (2011), however, was conducted in older men, free of CHD. Our research therefore is the first indicating that a positive personality trait tends to reduce inflammation in the context of an ACS and in turn influence the prognosis of CHD.

The potential mechanism by which psychological factors affect WBC count is not completely understood. Duivis et al., (2011) indicated that unhealthy behaviors explained the relation between depressive symptoms and the subsequent increase in the level of inflammatory cytokines in patients with stable CHD. However, these authors also showed that the relationship between depressive symptoms and levels of leukocytes were not related to levels of cytokines, BMI, waist-hip ratio, physical activity, or smoking. Therefore, the practice of health-damaging behaviors might not explain why self-efficacy influences WBC count. Other plausible explanations of this effect is the influence of chronic stress (Widmaier, Raff, & Strang, 2011), the sleep disturbance and poor sleep quality (Duvivis et al., 2012), or the induction of hypercortisolemia or reduced vagal activity (Gidron, Kupper, Kwaijtaal, Winter, & Denollet, 2007). As resilience is the capacity to overcome adverse events and to be able to develop oneself successfully despite very adverse circumstances, the most plausible explanation might be that resilience reduces (i.e., has a “buffering” effect against) the negative effects of stress.

### Limitations of the study

We investigated whether resilience is a protective psychological factor in CHD. The extent to what other potential protective factors (e.g., hardiness; Beasley, Thompson, & Davidson, 2003) have similar effects should be investigated in future research (Hartley, 2012). Participants in our study were a small sample of patients with ACS. Future research can also investigate whether our results hold in larger samples of healthy individuals and in patients with stable coronary heart disease. In addition, we used leukocytes (i.e., WBC count) and neutrophils as an inflammatory marker. We did not investigate whether our results hold consistently in different subtypes of white blood cells (Widmaier et al., 2011; i.e. CD4 or CD8 T-cells). Future research should also investigate if some of these cell types fully mediate the relationship between resilience and severity in the acute setting of an ACS. Finally, we used a cross-sectional design in our study. Although our study can provide important theoretical insights, future search can investigate if our results hold consistently in a study using a longitudinal design.

### Conclusions

Our research demonstrates that resilience decreases the size of the myocardial infarction in patients with ACS by

affecting the inflammatory response. Thus, inflammation is a plausible mechanism affecting the influence that this psychological factor has on the prognosis after an acute coronary event. We hope that our study encourages future research investigating whether psychological therapy at early stages of CVD increases resilience in patients at high risk.

### Funding

This research was supported by grants PSI2011-22954, to R. Garcia-Retamero and PSI2012-39292 to Andrés Catena.

### References

- Ali, M. M., Dwyer, D. S., Vanner, E. A., & Lopez, A. (2010). Adolescent propensity to engage in health risky behaviors: The role of individual resilience. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 2161-2176.
- Arnold, S. V., Smolderen, K. G., Buchanan, D. M., Li, Y., & Spertus, J. A. (2012). Perceived stress in myocardial infarction: Long-term mortality and health status outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, 1756-1763.
- Beasley, M., Thompson, T., & Davidson, J. (2003). Resilience in response to life stress: The effects of coping style and cognitive hardiness. *Personality and Individual Differences*, 34, 77-95.
- Bonanno, G. A. (2004). Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *American Psychologist*, 59, 20-28.
- Cabrerizo-García, S., Zalba, E. B., Pérez, C. J. I., & Ruiz, R. F. (2010). Leukocyte count as a risk factor for coronary adverse events among patients admitted for an acute coronary syndrome. *Revista Médica de Chile*, 138, 274-280.
- Cameron, L. D., Petrie, K. J., Ellis, C., Buick, D., & Weinman, J. A. (2005). Symptom experiences, symptom attributions, and causal attributions in patients following first-time myocardial infarction. *International Journal of Behavioral Medicine*, 12, 30-38.
- Chan, I. W. S., Lai, J. C. L., & Wong, K. W. N. (2006). Resilience is associated with better recovery in Chinese people diagnosed with coronary heart disease. *Psychology and Health*, 21, 335-349.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabine, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 5995-5999.
- Denollet, J., Freedland, K. E., Carney, R. M., de Jonge, P., & Roest, A. M. (2013). Cognitive-affective symptoms of depression after myocardial infarction: Different prognostic importance across age groups. *Psychosomatic Medicine*, 75, 701-708.
- Dragu, R., Huri, S., Zuckerman, R., Suleiman, M., Mutlak, D., Agmon, Y., Kapeliovich, M., Beyar, R., Markiewicz, W., Hammerman, H., & Aronson, D. (2008). Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 196, 405-412.
- Duvivis, H. E., de Jonge, P., Penninx, B. W., Na, B. Y., Cohen, B. E., & Whooley, M. A. (2011). Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: Prospective findings from the Heart and Soul Study. *American Journal of Psychiatry*, 168, 913-920.
- Duvivis, H. E., Kupper, N., Penninx, B. W., Na, B., de Jonge, P., & Whooley, M. A. (2012). Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: Prospective find-

- ings from the Heart and Soul Study. *Psychoneuroendocrinology*. Published online. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.07.006.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (2007). *European Heart Journal*, 28, 1598-1660.
- Feder, A., Nestler, E. J., Westphal, M., & Charney, D. S. (2010). Psychobiological mechanisms of resilience to stress. In J. W. Reich, A. J. Zautra, & J. S. Hall (Eds.), *Handbook of adult resilience* (pp. 35-54). New York: The Guilford Press.
- Fry, P. S., & Keyes, C. L. M. (2010). *New frontiers in resilient aging: Life-strengths and well-being in late life*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Gidron, Y., Kupper, N., Kwaijtaal, M., Winter, J., & Denollet, J. (2007). Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: A neuroimmunomodulation perspective of CAD. *Atherosclerosis*, 195, e1-e9.
- Giltay, E. J., Kamphuis, M. H., Kalmijn, S., Zitman, F. G., & Kromhout, D. (2006). Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death: The Zutphen Elderly Study. *Archives of Internal Medicine*, 166, 431-436.
- Guasti, L., Dentali, F., Castiglioni, L., Maroni, L., Marino, F., Squizzato, A., Ageno, W., Gianni, M., Gaudio, G., Grandi, A. M., Cosentino, M., & Venco, A. (2011). Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization: A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thrombosis and Haemostasis*, 106, 591-599.
- Hartley, J. (2012). New ways of making academic articles easier to read. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 12, 143-160.
- He, L., Tang, X., Ling, W., Chen, W., & Chen, Y. (2010). Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: A meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*, 96, 339-346.
- Heidenreich, P. A., Alloggiamento, T., Melsop, K., McDonald, K. M., Go, A. S., & Hlatky, M. A. (2001). The prognostic value of proponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 38, 478-485.
- Heilemann, M. V., Le, K., & Kury, F. S. (2003). Psychometric properties of the Spanish version of the resilience scale. *Journal of Nursing Measurement*, 11, 61-72.
- Ikeda, A., Shwartz, J. S., Peters, J. L., Fang, S., Spiro, A., Sparrow, D., Vokonas, P., & Kubzansk, L. (2011). Optimism in relation to inflammation and endothelial dysfunction in older men: The VA Normative Aging Study. *Psychosomatic Medicine*, 73, 664-671.
- Ikonomidis, I., Stamatelopoulos, K., Lekakis, J., Vamvakou, G. D., & Kremastinos, D. T. (2008). Inflammatory and non-invasive vascular markers: The multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 199, 3-11.
- Kubzansky, L. D., Sparrow, D., Vokonas, P., & Kawachi, I. (2001). Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Psychosomatic Medicine*, 63, 910-916.
- Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M., & Bourassa, M. G. (2002). Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, 105, 1049-1053.
- Montero, I., & León, O. G. (2007). A guide for naming research studies in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7, 847-862.
- Park, H. W., Yoon, C. H., Kang, S. H., Choi, D. J., Kim, H. S., Cho, M. C., Kim, Y. J., Chae, S. C., Yoon, J. H., Gwon, H. C., Ahn, Y. K., Jeong, M. H., & KAMIR/KorMI Registry (2013). Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 15, 254-261.
- Pelle, A. J., Denollet, J., Zwisler, A. D., & Pedersen, S. S. (2009). Overlap and distinctiveness of psychological risk factors in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure: Are we there yet? *Journal of Affective Disorders*, 113, 150-156.
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 40, 879-891.
- Ramos-Alvarez, M. M., Moreno-Fernández, M. M., Valdés-Conroy, B., & Catena, A. (2008). Criteria of the peer review process for publication of experimental and quasi experimental research in Psychology: A guide for creating research papers. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 8, 751-764.
- Rodríguez, M., Pereyra, M. G., Gil, E., Jofré, M., De Bortoli, M., & Labiano, L. M. (2009). Propiedades psicométricas de la escala de resiliencia versión argentina. *Evaluar*, 9, 72-82.
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Adams, R. J., Berry, J. D., & Brown, T. M. (2011). Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 123, e18-e209.
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., & Borden, W. B. (2012). Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 125, e2-e220.
- Sabatine, M. S., Morrow, D. A., De Lemos, J. A., Gibson, C. M., Murphy, S. A., Rifai, N., McCabe, C., Antman, E. M., Cannon, C. P., & Braunwald, E. (2002). Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 105, 1760-1763.
- Seery, M. D. (2011). Resilience: A silver lining to experiencing adverse life events? *Current Directions of Psychological Science*, 20, 390-394.
- Stephens, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 901-912.
- Thombs, B. D., Bass, E. B., Ford, D. E., Stewart, K. J., Tsididis, K. K., Patel, U., Fauerbach, J. A., Bush, D. E., & Ziegelstein, R. C. (2006). Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *Journal of General Internal Medicine*, 21, 30-38.
- Thombs, B. D., De Jonge, P., Coyne, J. C., Whooley, M. A., Frasure-Smith, N., Mitchell, A. J., Zuidersma, M., Eze-Nliam, C., Lima, B. B., Smith, C. G., Soderlund, K., & Ziegelstein, R. C. (2008). Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 300, 2161-2171.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., & White, H. D. (2012). Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33, 2551-2567.
- Tindle, H. A., Chang, Y. F., Kuller, L. H., Manson, J. E., Robinson, J. G., Rosal, M. C., Siegle, G. J., & Matthews, K. A. (2009). Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation*, 120, 656-662.
- Tugade, M. M., & Fredrickson, B. L. (2004). Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 320-333.
- Tugade, M. M., Fredrickson, B. L., & Barrett, L. F. (2004). Psychological resilience and positive emotional granularity: Examining the benefits of positive emotions on coping and health. *Journal of Personality*, 72, 1161-1190.
- Wagnild, G. M. (2009). A review of the resilience scale. *Journal of Nursing Measurement*, 17, 105-113.

- Wagnild, G. M., & Young, H. M. (1993). Development and psychometric evaluation of the resilience scale. *Journal of Nursing Measurement*, 1, 165-178.
- Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2011). *Vander's human physiology*. New York: McGraw-Hill.
- World Health Organization, WHO (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization [accessed 12 Dec 2013]. Available from: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., et al. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 364, 937-952.
- Zautra, A. J., Hall, J. S., & Murray, K. E. (2010). Resilience: A new definition of health for people and communities. In J. W. Reich, A. J. Zautra, & J. S. Hall (Eds.), *Handbook of adult resilience* (pp. 3-29). New York: The Guilford Press.

---

**EXPERIMENTAL & CLINICAL CARDIOLOGY**

---

Volume 20, Issue 9, 2014

Title: "Enter Paper Title"

Authors: Antonio L Arrebola-Moreno, Rocio Garcia-Retamero, Andres Catena and Jose A Ramirez-Hernandez

How to reference: Enter Paper Title/Antonio L Arrebola-Moreno, Rocio Garcia-Retamero, Andres Catena and Jose A Ramirez-Hernandez/Exp Clin Cardiol Vol 20 Issue9 pages 4688-4697 / 2014

Experimental & Clinical Cardiology journal

# Facilitating and protective psychological factors in cardiovascular diseases: Review

Mini-review article

**Antonio L. Arrebola-Moreno<sup>1\*</sup>,**  
**Rocio Garcia-Retamero<sup>2,3</sup>,**  
**Andrés Catena<sup>2</sup>,**  
**José A. Ramírez-Hernández<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Spain*

<sup>2</sup> *Universidad de Granada, Spain*

<sup>3</sup> *Center for Adaptive Behavior and Cognition, Max Plank Institute for Human Development, Germany*

\* Correspondence concerning this article should be addressed to:

Antonio L. Arrebola Moreno, M.D. Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avenida Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain. Tel +34 958 020133. Email: alam\_1981@hotmail.com

**Abstract** Evidence suggests that psychological factors can markedly affect longevity due to their influence on many different cardiovascular diseases. However, they are not usually considered in Clinical Practice Guidelines. In this review we will summarize the most relevant evidence based information about the influence of both facilitating and protective psychological factors in cardiovascular diseases, as well as some possible direct and non-direct underlying mechanisms to explain these associations. Whatever physiological or behavioural mechanisms link psychological factors to the pathogenesis and expression of heart disease,

recognition and treatment of at least depression, hostility/anger, and chronic psychological stress, as well as promotion of optimism or resilience, may lead to cardiovascular risk reduction through modification of the adverse physiological and behavioural correlates.

**Keywords:** Psychological factors, cardiovascular diseases, heart disease, personality, optimism, resilience

---

## 1. Introduction

Evidence suggests that psychological factors can markedly affect longevity due to their influence on cardiovascular diseases. However, it has been recently criticised [1] that despite the amount of evidence supporting significant and independent associations between psychosocial factors and the pathogenesis of cardiovascular disease [2–6], the 2010 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guidelines for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults [7] does not consider any of them and does not provide any justification for that decision.

Personality refers to a complex organization of trait dispositions [8]; these traits reflect consistencies in the general affective level and behaviour of individuals. Different models of personality have identified two, three, or five global traits that are relevant in a large number of situations. Traits like excessive anger, hostility, time urgency, inappropriate competitiveness and preoccupation with work, are described as self-created causes of stress contributing to CAD [9]. Other psychological factors considered as “protective factors”, such as optimism or resilience have also shown a substantial impact on cardiovascular diseases [10,11].

In this review we will summarize the most relevant evidence about the influence of psychological factors in cardiovascular diseases. For this purpose, we have divided the different psychological factors into: 1) “Facilitating Factors”: including type D and type A personality as the most representative and evidence based items that, if present, have been associated to worse cardiovascular outcomes; and 2) “Protective factors”: such as optimism and resilience, which have been related to better cardiovascular prognosis. Finally, we have included a section of the possible direct and non-direct underlying mechanisms to explain the association between psychological variables and cardiovascular diseases.

## 2. FACILITATING FACTORS

### 2.1. Type D personality

#### 2.1.1. Concept and first studies

The “distressed” personality type or “type D,” refers to those individuals who simultaneously tend to (a) experience negative emotions and (b) inhibit self-expression. [12]. Negative affectivity (NA) denotes the stable tendency to experience negative emotions, i.e., high-NA individuals are more likely to experience negative affect across time and regardless of the situation. NA has been associated with chest pain in the absence of CHD [13] but also with actual CHD [14]. Hence, NA may act both as a nuisance variable and as an actual risk factor. Social inhibition (SI) denotes the stable tendency to inhibit the expression of emotions and behaviors in social interaction [15]. The

inhibition of emotions has been associated with increased cardiovascular reactivity [16], decreased cardiovascular recovery [17], decreased heart rate variability [18], and, in the long term, carotid atherosclerosis [19], incidence of CHD [20] and cardiac mortality [21]. Moreover, introversion is a determinant of low perceived social support [22] which, in turn, has been associated with an increased risk of post-MI mortality [23]. The association of NA and SI was generated by a combination of cluster analyses and theoretical deductions in patients with coronary heart disease defining an homogeneous subtype of personality [24].

Chronic emotional distress is commonly assessed with the Type D Scale 16 (DS16)[25] which categorized the individuals into Type-D and non-type D individuals. However, some studies criticize considering type D personality as a taxonomic variable rather than a dimensional one [26]. A Type D personality disposition can be found in about a quarter of the general population, which is comparable to the prevalence of classical cardiovascular risk factors. In both sexes, an independent association to Type D appeared mainly in psychopathological symptoms [27].

#### 2.1.2. Type D personality and cardiovascular prognosis

Type D personality have been associated with adverse cardiac prognosis. Denollet et al [28] demonstrated in a population of CHD patients that Type D patients had an increased risk of death/infarction (odds ratio 4.84, 95% confidence interval 1.42 to 16.52,  $p < 0.01$ ) compared with non-type D patients, independent of disease severity, during a 5 years follow-up. Moreover, similar results were previously found in another study [25] including post AMI patients with depressed ejection fraction during a mean follow-up of nearly 8 years.

A recent meta-analyse [29] of 9 prospective studies that included a total of 2746 patients with a cardiovascular condition indicated that Type D personality was associated with a more than 3-fold increased risk of adverse events. Interestingly, most of these studies (6 out of 9) included CHD patients. In addition, a narrative review of 29 studies showed that Type D personality and depression are distinct manifestations of psychological distress, with different and independent cardiovascular effects.

Conversely, some other some contradictory studies merged after the abovementioned meta-analyse was published. Coyne et al [30] conducted one study in which the impact of Type D personality in prognosis was not reproduced. In this study, including 706 patients with heart failure distressed personality was not found to predict mortality during a follow-up of 18 months. These results were reproduced in another cohort including

1040 cardiac patients during a mean follow-up of 71.2 month.

Therefore, controversy exists when linking type D personality and CV prognosis. Probably, type D may have a role in the progression and prognosis of coronary heart disease but its influence in other cardiovascular diseases is not so far strongly established.

### 2.1.3. *Theories explaining the role of type D personality in CV prognosis*

Many studies have proved a direct relationship between inflammation and coronary atherosclerosis both in acute and chronic settings [31,32]. Previous reports [33] have shown that depressive symptoms independently predict higher subsequent WBC count in patients with stable CHD, but baseline WBC count do not predict subsequent depressive symptoms. Another physiological system influenced by psychological traits and implicated in coronary heart disease is the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. This system is involved in metabolism, hemostasis and energy production, and is centrally involved in the regulation of physiological responses to stress. Salivary cortisol has been associated with both the NA and SI components of Type-D personality in an experimental study of healthy volunteers [34] Type-D personality has been positively associated with the cortisol awakening response in a sample of hospitalized patients who recently suffered an acute coronary syndrome (ACS) [35] and four months later Type-D personality accounted for 6% over the variance in cortisol output over the day [36]

Oxidative stress refers to an imbalance between activity of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant mechanisms, and has been implicated in the pathogenesis of chronic heart failure(CHF). CHF patients with Type D personality are characterized by an increased oxidative stress burden, apparent in the decreased antioxidant levels and an increased oxidative stress ratio[37].

Adherence to treatment might represent another possible explanation. In a prospective 5 year-follow-up study Denollet et al. [24] showed in 319 patients with CHD that type D personality was an independent predictor for not only CV events and quality of life but also for the absence of the expected therapeutic response. Moreover, other theories emphasize the influence of type D personality impairing the adherence to the treatment, suggesting that it represent one mechanism to explain why Type D cardiac patients experience poor clinical outcome [38]. Further studies [36] showed the primacy of negative affectivity over the Type D personality construct in predicting medication adherence. In particular, lower levels of self-efficacy seemed to be a mediator between higher levels of NA and

poor adherence to medication in patients with coronary heart disease.

## 2.2. *Type A personality*

### 2.2.1. Concept and first studies

The "overt" behaviour pattern or type A personality is characterized as [39]: a) an intense, sustained drive to achieve self-selected but usually poorly defined goals, (b) profound inclination and eagerness to compete, (c) persistent desire for recognition and advancement, (d) continuous involvement in multiple and diverse functions constantly subject to time restrictions (deadlines), (e) habitual propensity to accelerate the rate of execution of many physical and mental functions, and (f) extraordinary mental and physical alertness. This personality, markedly related to intense ambition, competitive "drive" and constant preoccupation with occupational "deadlines", was initially associated to higher serum cholesterol levels as well as hastened blood clotting time in the most fully developed form of the behaviour pattern [39].

Moreover, an increased incidence of clinical coronary artery disease was initially suggested [39] and then reaffirmed by Roseman et al. [40] in a cohort of 3,154 employed men aged 39 to 59 years. During a 8.5 year follow-up Type A behaviour pattern was strongly related to the incidence of coronary disease independent of interrelations of behaviour patterns with any other risk factor.

Conversely, further studies question the role of type "A" personality in CHD. In the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [41] including 12,866 healthy participants during a 6 year follow-up demonstrated that the impact of life events on cardiovascular risk did not differ by behaviour type category. Of interest, another study [42] showed in 150 middle-aged men that while 10-year mortality was experienced in 69% of socially isolated Type A men only 17% of socially integrated Type A men died during this period. The findings offer a possible explanation for the observed inconsistencies between intervention and follow-up studies of Type A behaviour and coronary heart disease. It is suggested that an important effect of Type A modification programs is to increase the availability of social support. This could be the mechanism through which Type A modification exerts its main effects on cardiovascular health.

In order to give light to this controversy Booth-Kewley et al. [43] conducted a metaanalysis concluding that Type A behaviour is modestly but reliably related to CHD (and other occlusive diseases). The size of the effect was likely comparable to that of other disease risk factors. They also suggested that the concept of the coronary-prone personality and its associated research should be broadened to

encompass certain psychological attributes such as depression, in addition to those associated with Type A behaviour. Conversely, it also appears that the concept of the coronary-prone personality should be narrowed to eliminate components such as job involvement, which the accumulated evidence has shown to be unimportant.

### 2.2.2. Anger and Hostility as a possible “cornerstone” in the relationship between type “A” personality and CVD

Increased research attention is being paid to the negative impact of anger on coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study that enrolled 12 986 participants concluded that proneness to anger places normotensive middle-aged men and women at significant risk for CHD morbidity and death independent of the established biological risk factors. Another study [44] including 60 boys aged 12-16 suggested that the tendency to inhibit anger expression interacts with familial factors in determining reactivity patterns, such as greater systolic blood pressure responses to tasks, that may be indicative of raised risk of future cardiovascular disease. Of interest, a further study [45] showed in a gender-mixed population that within the male group, a combination of hypertension risk and anger suppression led to the highest reactivity, as measured by heart rate and blood pressure after a series of behavioural manoeuvres, whereas in female subjects, differences in anger-in had no effect on reactivity.

Furthermore, in a subanalysis of the Western Collaborative Group Study [46] among type “A” participants, a pattern of characteristics in which hostility was salient was found to be predictive of CHD. Interestingly, another pattern of characteristics that appears to reflect pressured, controlling, socially dominant behavior in which hostility was not salient also was found to be predictive of CHD.

### 2.2.3. Recent reviews and studies

A metaanalysis of Miller et al. [47] of research on hostility and physical health was conducted that includes 15 studies used in previous meta-analytic reviews and 30 new independent studies. Overall, the results suggested that hostility is was independent risk factor for coronary heart disease (CHD) (weighted mean  $r = .08$ ) and all cause of mortality (weighted mean  $r = .16$ ).

## 3. PROTECTIVE FACTORS

### 3.1. Optimism

#### 3.1.1. Concept and characteristics

Optimism have been defined as generalized expectancies for good outcomes [48]. and is considered as a prospective predictor of successful adaptation to stressful encounters [49]. Compared to pessimists, optimists manage difficult and stressful events with less subjective distress and less adverse impact on their physical well-being. Optimists place the best face on the problems that they confront; almost paradoxically, however, they also tend to accept the reality of problems when they do occur, rather than try to wish them away. They also try to deal with problems head on, taking active and constructive steps to make their situations better. In short, optimists seem to be more fully engaged in their lives and making the best of them; pessimists experience life as harder and less manageable [50]. Furthermore, optimisms likely to confer benefits in both intrapersonal and interpersonal domains, even in the absence of stress. Optimism has been linked to better emotional well-being, more effective coping strategies, and even to better outcomes in several areas of physical health. The advantages of optimism also seem to translate into the domains of interpersonal relationships: optimists are better liked than pessimists, they benefit from their natural tendency to see things in the best light, and they appear to engage more productive effort in the sorts of problem solving that keep relationships alive [51].

#### 3.1.2. Optimism and cardiovascular diseases

A sense of optimism, which derives from the ways individuals explain causes of daily events, has been shown to protect health, whereas pessimism has been linked to poor physical health [52]. Kubanzsky et al.[53] reported in a cohort of 1306 men during an average of 10 years of follow-up that, compared with men with high levels of pessimism, those reporting high levels of optimism had multivariate-adjusted relative risks of 0.44 for combined nonfatal myocardial infarction and coronary heart disease death and 0.45 for combined angina pectoris, nonfatal myocardial infarction, and coronary heart disease death. And a dose-response relation was found between levels of optimism and each outcome. Moreover, in patients undergoing coronary artery bypass graft patients reporting higher levels of positive expectancies preoperatively demonstrated a faster rate of recovery after surgery [54] and half as likely to be rehospitalized 6 months later [55].

The mechanisms underlying the association between optimism or pessimism and CVD have not been completely elucidated, although plausible explanations include improved adherence to medical regimens, engaging in health-promoting behaviors, and buffering stress-related neuroendocrine and cardiovascular damage [56]. Substantial literature points to the likely importance of optimism and pessimism for engaging in health-related behaviors, with consistent associations reported in both healthy and patient populations [57]. Ambulatory blood pressure (BP) is an important physical health outcome and has been shown to improve the prediction of left ventricular mass [58] and cardiovascular mortality [59]. Raikkonen et al. [60] showed in 100 participants that pessimists had high ambulatory BP levels during their daily activities while optimists had low ambulatory BP levels except on the infrequent occasions when they were experiencing a negative mood. Optimism may reduce or mitigate negative reactions to stressful events and thereby limit exposure to potentially toxic effects of stress-related neuroendocrine activation that can lead to aggravated cytokine production inflammation and endothelial dysfunction [56]. In 304 participants Ikeda et al. [61] showed that higher overall optimism scores were associated with lower levels of inflammation and endothelial dysfunction in older men free of coronary heart disease.

### 3.2. Resilience

#### 3.2.1. Definition of resilience

Resilience is the capacity to overcome adverse events, and to be able to develop oneself successfully despite very adverse circumstances (e.g., the loss of family members, or suffering a war or a serious trauma). The concept started gaining momentum in recent years in the medical literature [62]. Resilience is also receiving increasing interest in policy and practice due to its potential influence on health, well-being, and quality of life and the way people respond to the various challenges of the ageing process. Probably, the most widely accepted definition for resilience is "the capacity to recover and maintain an adaptive behavior after abandonment or initial incapacity at the beginning of a stressful event" [63]. Resilience refers to a dynamic process encompassing positive adaptation within the context of significant adversity. Implicit within this notion are two critical conditions: 1) exposure to significant threat or severe adversity; and 2) the achievement of positive adaptation despite the threat or adversity [64].

Resilient individuals are more likely to perceive change and stressful situations as a challenge as well as an opportunity for personal growth, and their behavior reflects the belief in their own ability to take greater responsibility and modify their life circumstances. Conversely, individuals lacking

resilience are more likely to perceive stressful situations as a threat to their sense of security or survival and are also more likely to lack self-confidence and initiative. Additionally, their behavior reflects an attitude of powerlessness and victimization [65]. The influence of resilience may go beyond psychological health to land in somatic problems, such as cardiovascular diseases. For instance, published research showed that while evoked positive affect does not lead to a faster cardiovascular recovery (Heart rate and blood pressure) after a challenge, highly resilient individuals turned out to achieve higher levels of positive affect in a stressful situation, and this effect was mediated by challenge-activity appraisals [66].

#### 3.2.2. Resilience and cardiovascular diseases

So far, little research has been performed investigating resilience in coronary artery disease patients. One of the first studies focused on the relationships among cognitive coping strategies, goal adjustment processes (disengagement and reengagement), and depressive symptomatology in a sample of 139 patients who had experienced a first-time acute myocardial infarction between 3 and 12 months before data assessment. Results showed significant associations among the cognitive coping strategies of rumination, catastrophizing, and higher depressive symptoms, as well as among positive refocusing, goal reengagement, and lower depressive symptoms. This suggested that cognitive coping and goal reengagement strategies may be useful targets for intervention [67]. Chan et al. [68] studied 67 CAD patients in response to an 8-week rehabilitation program. Results indicated that CAD patients high in personal resilience achieved better outcomes than those low in personal resilience, as indicated by higher physical and mental summary measures, lower cholesterol levels and better performance on the 6 min walk test. Recently, our group conducted a study including 134 post acute coronary syndrome (ACS) patients (11) showing that resilience was able to decrease the size of the myocardial infarction as assessed by the peak cardiac enzymes after the coronary event, and this relationship was mediated by the inflammatory response indicated by the number of leukocytes. Moreover, personal resilience was demonstrated to be a significant predictor of the level of posttraumatic growth although the rehabilitation programme exerted a weak mediating effect on the link between personal resilience and posttraumatic growth. However, conversely Grewal et al [69] conducted one study with 1268 CAD outpatients in which functional status and anxiety, but no resilience, were related to experiencing a recurrent event. Therefore controversy exists and further studies are needed to clarify the role of resilience in cardiovascular diseases.

#### 4. Pathophysiological mechanisms

In this section we will review the possible underlying mechanisms that have been shown to explain the association between psychological variables and cardiovascular diseases.

##### 4.1. Non-direct mechanisms

Some psychological variables have been shown to promote several unhealthy behaviours. Smoking habits have been widely related to CAD development and progression, as well the production of acute myocardial infarction [70]. Personality factors are likely to have an important role in determining who begins, continues, and successfully stops smoking. Many individuals stop without any external support [71], although others fail to abstain from smoking despite their best intentions and efforts, even with clinical interventions. The inability of some people to quit smoking is vividly illustrated by patients who, despite their physician's urgings, continue to smoke after suffering a myocardial infarction [72]. Individuals who begin and maintain their smoking habit tend to be extraverted, anticonformist, and rebellious [73]. Therefore, personality differences could potentially be important in the etiology, persistence, and termination of smoking behavior [73]. Lipkus et al. [74], studied 4,038 men and 889 women over a 20-year follow-up period and found that people who subsequently began smoking were more rebellious, impulsive, sensation seeking, and hostile; were less likely to present a positive selfimage; and were socially extraverted while in college. People who continued to smoke 20 years later were more hostile and sensation seeking.

As reviewed by Smith [75] and Siegler [76], there is some evidence that hostility is also associated with inactivity, alcohol consumption and other unhealthy behaviors. These differences in health behavior fat intake, alcohol and caffeine consumption, physical activity may account for differences in lipid levels, which in turn are implemented in the pathogenesis of CHD. Voegelé [77] showed in one study that there was higher heart rate reactivity in high hostile than low hostile subjects. High hostile subjects also reported more anger and frustration in response to tasks. Hostility groups differed in lipid levels in that high hostiles had higher triglyceride and VLDL-c concentrations than low hostiles. Cholesterol levels showed an inverse association with cardiovascular reactivity but only in low hostile subjects. Thus, he concluded that there was partial support for both, the hyperreactivity and the health behavior model linking hostility and cardiovascular disorder.

Changes in social support during early AMI recovery are not uncommon and were

important for predicting outcomes [78]. Hostile individuals have been found to exhibit exaggerated cardiovascular reactivity to interpersonal provocation relative to their nonhostile counterparts [79]. Different patterns of ambulatory diastolic blood pressure (ADBP) responding to social interactions perceived as intimate or supportive among high- versus low-hostile individuals have been observed. Higher intimacy ratings were linked to reductions in ADBP among low-hostile but not high-hostile individuals [80]. Conversely, high-hostile, but not low-hostile, individuals showed increases in ADBP to situations rated high in social support. Therefore, it suggests that hostile individuals may find offers of support stressful and may fail to benefit from intimacy during daily life. The pathogenic effects of hostility may be mediated in part by responses to social interactions, both positive and negative.

Evidence from several sources suggests that chronic heart failure (CHF) patients exhibiting poor compliance with prescribed drugs [81] and/or exhibiting poor exercise levels have an increased risk of mortality [82]. In contrast, participation by CHF patients in structured exercise training programmes has been associated with increased survival time and reduced hospitalisation [83]. It follows that use of avoidance-oriented coping styles may lead to exacerbation of the disease. It also appears probable that the adoption of behavioural disengagement as the primary coping strategy could result in a lack of concordance with advice about exercise and medical treatment, with a concomitant adverse effect on prognosis. Participation by CHF patients in structured exercise training programmes has been associated with increased survival time and reduced hospitalisation [83]. It follows that use of avoidance-oriented coping styles may lead to exacerbation of the disease. Murberg et al. [84] showed in 119 clinically stable CHF patients during a follow-up of 6 years, that behavioural disengagement was significantly associated with increased risk of mortality. In the same sample [85] their results suggested that coping styles were not merely reflections of personality. The authors argued that might be due to the fact that the sample consisted of individuals who were under relatively severe strain.

##### 4.2. Direct mechanisms

Various epidemiologic studies have found that high scores on hostility (Ho) scales are associated with increased risk of coronary heart disease (CHD), severity of atherosclerosis, and all-cause mortality. One plausible biological mechanism suspected of contributing to increased risk of CHD is sympathetic nervous system-mediated hyperresponsivity to environmental stressors. In one study [86], compared to performing an anagram task alone, performing it with harassment led to increased cardiovascular arousal that was more pronounced for the high Ho subjects than the

low Ho subjects. Moreover, harassment produced increases in self-rated anger, irritation, and tension, but it was only among those subjects with high Ho scores that increased anger and irritation were associated with enhanced cardiovascular arousal. While suggesting a role for anger- and irritation-induced cardiovascular arousal in pathogenesis of CHD, these findings indicate that situation characteristics mediate the relationship between Ho scores and cardiovascular reactivity, and that there may be a differential biological link between anger/irritation and cardiovascular responses in men with high and low Ho score. Moreover, in another study [87] harassed subjects with high Ho scores exhibited enhanced and prolonged blood pressures, heart rate, forearm blood flow, forearm vascular resistance, norepinephrine, testosterone, and cortisol responses relative to low-Ho subjects in the harassed condition and high and low-Ho subjects in the nonharassed condition. Heightened physiological reactivity in high-Ho subjects was correlated with arousal of negative affects. Therefore, these findings were consistent with the general hypothesis that high hostile men show excessive behaviorally-induced cardiovascular and neuroendocrine responsivity to interpersonal challenging situations.

## 5. Conclusions

Although some controverted studies exist, most of the evidence suggests that certain types of personality, such as type D or type A personality, acting as a whole or because of the influence of each of their traits, lead to worse cardiovascular outcomes in the different clinical scenarios. Little research has been performed regarding the role of protective factors like optimism or resilience, however, some promising results have recently arisen suggesting coping strategies as useful targets for intervention. Both non-direct mechanisms like an association with an unhealthy lifestyle or direct mechanisms including neuroendocrine responsivity have been proposed as possible mechanisms. Whatever physiologic or behavioural mechanisms link them to the pathogenesis and expression of heart disease, recognition and treatment of at least depression, hostility/anger, and chronic psychological stress may lead to cardiovascular risk reduction through modification of the adverse physiological and behavioural correlates.

## 6. References

1. Manzoni GM, Castelnuovo G, Proietti R. Assessment of psychosocial risk factors is missing in the 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in

asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 5; 57(14):1569-70; author reply 1571.

2. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy.

3. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease *J Am Coll Cardiol*, 51 (2008), pp. 1237–1246

4. Chida Y, Steptoe A The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 936–946

5. Denollet J, Pedersen SS Anger, depression, and anxiety in cardiac patients: the complexity of individual differences in psychological risk. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 947–949

6. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study *Lancet*, 364 (2004), pp. 953–962

7. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103

8. Watson D, Clark LA, Harkness AR. Structures of personality and their relevance to psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1994;103:18±31.

9. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006 Mar 4;332:521–5

10. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:469–500

11. Arrebola-Moreno, AL, Garcia-Retamero R, Catena A, Marfil-Álvarez R, Melgares-Moreno R, Ramírez-Hernández JA. On the protective effect of resilience in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Clinical and Health Psychology* (2014) 14, 111–119.

12. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996;347:417± 21.

13. Costa PT, McCrae RR. Neuroticism, somatic complaints, and disease: is the bark worse than the bite? *J Pers* 1987;55:299± 316.

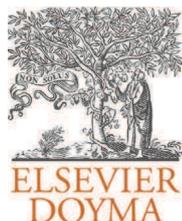
14. Amelang M. Using personality variables to predict cancer and heart disease. *Eur J Pers* 1997;11:319± 42.

15. Asendorpf JB. Social inhibition: a general-

- developmental perspective. In: Traue HC, Pennebaker JW, editors. *Emotion, Inhibition, and Health*. Seattle, WA: Hogrefe and Huber Publishers, 1993. pp. 80± 99.
16. Gross JJ, Levenson RW. Hiding feelings: the acute effects of inhibiting negative and positive emotion. *J Abnorm Psychol* 1997;106:95±103.
  17. Brosschot JF, Thayer JF. Anger inhibition, cardiovascular recovery, and vagal function: a model of the links between hostility and cardiovascular disease. *Ann Behav Med* 1998;20:326± 32.
  18. Horsten M, Ericson M, Perski A, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women. *Psychosom Med* 1999;61:49±57.
  19. Matthews KA, Owens JF, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Jansen-McWilliams L. Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? *Psychosom Med* 1998;60:633±8.
  20. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study: III. Eightyear incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980; 111:37± 58.
  21. Graves PL, Mead LA, Wang NY, Liang K, Klag MJ. Temperament as a potential predictor of mortality: evidence from a 41-year prospective study. *J Behav Med* 1994;17:111± 26.
  22. Von Dras DD, Siegler IC. Stability in extraversion and aspects of social support at midlife. *J Pers Soc Psychol* 1997;72:233±41.
  23. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919 ±24.
  24. Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res.* 2000 Oct;49(4):255-66. Review
  25. Denollet J. Personality and coronary heart disease: the Type D Scale-16 (DS16). *Ann Behav Med.* 1998;20:209–215.
  26. Ferguson EI, Williams L, O'Connor RC, et al. A taxometric analysis of type-D personality. *Psychosom Med.* 2009 Nov;71(9):981-6.
  27. Hausteiner CI, Klupsch D, Emeny R, et al. Clustering of negative affectivity and social inhibition in the community: prevalence of type D personality as a cardiovascular risk marker. *Psychosom Med.* 2010 Feb;72(2):163-71
  28. Denollet J, Pedersen SS, Vrints CJ, Conraads VM. Usefulness of type D personality in predicting five-year cardiac events above and beyond concurrent symptoms of stress in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 1;97(7):970-3
  29. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010 Jun 1;105(11):1555-60
  30. Coyne JC, Jaarsma T, Luttik ML, van Sonderen E, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Lack of prognostic value of type D personality for mortality in a large sample of heart failure patients. *Psychosom Med.* 2011 Sep;73(7):557-62.
  31. Suleiman M. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:962–968
  32. He L, Tang X, Ling W, Chen W, Chen Y. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart.* 2010;96:339–346
  33. Duivis, H.E., Kupper, N., Penninx, B.W., Na, B., de Jonge, P., Whooley, M.A., 2012 Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: Prospective findings from the Heart and Soul Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2013 Apr;38(4):479-87.
  34. Habra ME, Linden W, Anderson JC, Weinberg J. Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. *J Psychosom Res* 2003;55:235–45.
  35. Whitehead DL, Perkins-Porras L, Strike PC, Magid K, Steptoe A. Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with type-D personality. *J Psychosom Res* 2007;62:419 –25.
  36. Molloy GJ, Randall G, Wikman A, Perkins-Porras L, Messerli-Bürgy N, Steptoe A. Type D personality, self-efficacy, and medication adherence following an acute coronary syndrome. *Psychosom Med.* 2012 Jan;74(1):100-6.
  37. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med.* 2009 Nov;71(9):973-80
  38. Lynn Williams, Rory C. O'Connor, Neil Grubb and Ronan O'Carroll. Type D personality predicts poor medication adherence in myocardial infarction patients. *Psychology and Health* Vol. 26, No. 6, June 2011, 703–71
  39. Friedman M, M.D. Rosenman RH, M.D. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* March 21 (1959) Vol 169 96 1286-1296.
  40. Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Friedman M. Multivariate Prediction of Coronary Heart Disease During 8.5 Year Follow-Up in the Western Collaborative Group Study. May 1976 *The American Journal of CARDIOLOGY* Volume 37 903.
  41. Hollis JF, Connett JE, Stevens VJ, Greenlick MR (for the MRFIT Group) 3Stressful Life Events, Type A Behavior, and the Prediction of Cardiovascular and Total Mortality over Six Years. *Journal of Behavioral Medicine*, Vol. 13, No. 3, 1990.
  42. Orth-Gomér K, Undén AL. Type A behavior, social support, and coronary risk: interaction and significance for mortality in

- cardiac patients. *Psychosom Med.* 1990 Jan-Feb;52(1):59-72
43. Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psychol Bull.* 1987 May;101(3):343-62
44. Voegelé C, Steptoe A. Anger inhibition and family history as modulators of cardiovascular responses to mental stress in adolescent boys. *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 37. No. 5. pp. 503-514. 1993
45. Voegelé C, Jarvis A, Cheeseman K. Anger suppression, reactivity, and hypertension risk: gender makes a difference. *Ann Behav Med.* 1997 Winter;19(1):61-9.
46. Houston BK, Chesney MA, Black GW, Cates DS, Hecker MH. Behavioral clusters and coronary heart disease risk. *Psychosom Med.* 1992 Jul-Aug;54(4):447-61.
47. Miller T., Smith T.W., Turner C.W. (1996) A Meta-Analytic Review of Research on Hostility and Physical Health. *Psychological Bulletin*, Vol. 119, No. 2, 322-348.
48. Scheier, M. F., & Carver, C. S. (1985). Optimism, coping, and health: Assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychology*, 4, 219-247
49. Scheier M.F., Weintraub J.K., Carver C.S.(1986) Coping with stress: divergent strategies of optimists and pessimists. *J Pers Soc Psychol.* 1986 Dec;51(6):1257-64
50. Scheier, M.F., Carver, C.S. (1992). Effects of Optimism on Psychological and Physical Well-Being: Theoretical Overview and Empirical Update. *Cognitive Therapy and Research*, Vol 16, No. 2, pp. 201-228
51. Carver C.S., Scheier, M.F., Segerstrom S.C. (2010). Clinical Psychology Review. *Clinical Psychology Review* 30 879-889
52. Peterson C, Seligman MEP, Vaillant GE. (1988). Pessimistic explanatory style is a risk factor for physical illness: a thirty-five year longitudinal study. *J Pers Soc Psychol* ;55:23-7.
53. Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P, Kawachi I. Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the normative aging study. *Psychosom Med.* 2001 Nov-Dec;63(6):910-6.
54. Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, Magovern GJ Sr, Lefebvre RC, Abbott RA, Carver CS. Dispositional optimism and recovery from coronary artery bypass surgery: the beneficial effects on physical and psychological well-being. *J Pers Soc Psychol.* 1989 Dec;57(6):1024-40
55. Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, Schulz R, Bridges MW, Magovern GJ, Carver CS. Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):829-35
56. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab OG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. The emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637Y51
57. Carver CS, Scheier MF, Segerstrom SC. Optimism. *Clin Psychol Rev.* 2010 Nov;30(7):879-89
58. Devereux, R. B., Pickering, T. G., Harshfield, G. A., Kleinert, H. D., Denby, L., Clark, L., Pergibon, D., Jason, M., Kleiner, R., Borer, J. S., & Laragh, J. H. (1983). Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation.* 1983 Sep;68(3):470-6
59. Perloff, D., Sokolow, M., & Cowan, R. (1983). The prognostic value of ambulatory blood pressure. *Journal of the American Medical Association*, 249, 2792-2798. *ressure response to regularly recurring stress. Circulation*, 68, 470-476.
60. Rääkkönen K, Matthews KA, Flory JD, Owens JF, Gump BB. Effects of optimism, pessimism, and trait anxiety on ambulatory blood pressure and mood during everyday life. *J Pers Soc Psychol.* 1999 Jan;76(1):104-13.
61. Ikeda A, Schwartz J, Peters JL, Fang S, Spiro A 3rd, Sparrow D, Vokonas P, Kubzansky LD. Optimism in relation to inflammation and endothelial dysfunction in older men: the VA Normative Aging Study. *Psychosom Med.* 2011 Oct;73(8):664-71.
62. Becoña E. Resilience: Definition, characteristics and utility of the concept. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica* Vol. 11, N3. ,pp. 125-146,2006
63. Garmezy N. Resilience in children's adaptation to negative life events and stressed environments. *Pediatr Ann.* 1991 Sep;20(9):459-60, 463-6. Review
64. Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev.* 2000 May-Jun;71(3):543-62.
65. Carver CS. Resilience and thriving: issues, models, and linkages.(1998) *J Soc Issues.* 54(2):245-266
66. Kaczmarek, L. Resiliency, stress appraisal, positive affect and cardiovascular activity.(2009) *Polish Psychological Bulletin*, vol. 40 (1), 46-53
67. Garnefski N, Kraaij V, Schroevers MJ, Aarnink J, van der Heijden DJ, van Es SM, van Herpen M, Somsen GA. Cognitive coping and goal adjustment after first-time myocardial infarction: relationships with symptoms of depression. *Behav Med.* 2009 Fall;35(3):79-86.
68. Chan CL, Chan TH, Ng SM. The Strength-Focused and Meaning-Oriented Approach to Resilience and Transformation (SMART): A body-mind-spirit approach to trauma management. *Soc Work Health Care.* 2006;43(2-3):9-36

69. Grewal K, Gravelly-Witte S, Stewart DE, Grace SL. A simultaneous test of the relationship between identified psychosocial risk factors and recurrent events in coronary artery disease patients. *Anxiety Stress Coping*. 2011 Jul;24(4):463-75.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
71. Schachter, S. (1982). Recidivism and self-care of smoking and obesity. *American Psychologist*, 37, 436-444.
72. Burling, T. A., Singleton, E. G., Bigelow, G. E., Baile, W. F., & Gottlieb, S. H. (1984). Smoking following infarction: A critical review of the literature. *Health Psychology*, 3, 83-96.
73. Barefoot, J. C., Smith, R. H., Dahlstrom, W. G., & Williams, R. B. (1989). Personality predictors of smoking behavior in a sample of physicians. *Psychology and Health*, 3, 37-43.
74. Lipkus, I.M., Barefoot, J.C., Williams, R.B., Siegler, I.C. (1994) Personality measures as predictors of smoking initiation and cessation in the UNC Alumni Heart Study. *Health Psychol*. Mar;13(2):149-55.
75. Smith, T.W., 1992. Hostility and health: current status of a psychosomatic hypothesis. *Health Psychol*. 11, 139]150.
76. Siegler, I.C., 1994. Hostility and risk: demographic and lifestyle variables. In: Siegman, A.W., Smith, T.W. Eds., *Anger, Hostility and the Heart*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, pp. 199]214.
77. Vögele C. Serum lipid concentrations, hostility and cardiovascular reactions to mental stress. *Int J Psychophysiol*. 1998 Mar;28(2):167-79.
78. Changes in social support within the early recovery period and outcomes after acute myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 2012 Jul;73(1):35-41
79. Davis, M. C., Matthews, K. A., & McGrath, C. E. (2000). Hostile attitudes predict elevated vascular resistance during interpersonal stress in men and women. *Psychosomatic Medicine*, 62, 17-25
80. Vella EJ, Kamarck TW, Shiffman S. Hostility moderates the effects of social support and intimacy on blood pressure in daily social interactions. *Health Psychol*. 2008 Mar;27(2 Suppl):S155-62.
81. Erhardt, L. R., & Cline, C. M. J. (1998). Organisation of the care of patients with heart failure. *Lancet*, 352(Suppl. I), 15-18.
82. Bittner, V., Weiner, D. H., Yusuf, S., Rogers, W. J., McIntyre, K. M., Bangdiwaia, S. I., Schroder, E., Kronenberg, M. W., Kostis, J. B., Kohn, R. M., Guilloite, M., Greenberg, B., Woods, P. A., & Bourassa, M. G. (1998). Prediction of mortality and morbidity with 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American Medical Association*, 270, 1702-1707.
83. Bellardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., & Purcarco, A. (1999). Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, 99, 1173-1182
84. Murberg T.A. , Gill Furze G., Bru E. (2004) Avoidance coping styles predict mortality among patients with congestive heart failure: a 6-year follow-up study. *Personality and Individual Differences* 36 757-766
85. Murberg T.A. , Bru E., Stephens, P. (2002) Personality and coping among congestive heart failure patients. *Personality and Individual Differences* 32 (2002) 775-784.



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## ORIGINAL ARTICLE

### Body mass index and myocardium at risk in patients with acute coronary syndrome



A.L. Arrebola-Moreno<sup>a,b,\*</sup>, R. Marfil-Alvarez<sup>c</sup>, A. Catena<sup>c</sup>, R. García-Retamero<sup>c</sup>, J.P. Arrebola<sup>c</sup>, R. Melgares-Moreno<sup>a</sup>, J.A. Ramirez-Hernández<sup>a</sup>, J.C. Kaski<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Department, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

<sup>b</sup> Cardiovascular Sciences Research Centre, St George's University of London, London, United Kingdom

<sup>c</sup> Department of Experimental Psychology, University of Granada, Granada, Spain

Received 23 September 2013; accepted 1 December 2013

Available online 21 February 2014

#### KEYWORDS

Obesity paradox;  
BARI score;  
Acute myocardial infarction;  
Acute coronary syndrome

#### Abstract

**Background and objectives:** Whilst traditional studies have shown that obese individuals are at a higher risk of cardiovascular events compared to lean subjects, recent studies in patients with acute myocardial infarction (AMI) have suggested that obesity may exert protective effects (the ‘obesity paradox’). We sought to assess the relationship between body mass index (BMI) and the BARI score (BARIsC), a validated tool used to assess myocardium at risk, in patients with acute coronary syndrome.

**Patients and methods:** Participants were 116 consecutive patients (mean age, 60.6 years; 97 men) with AMI (68 ST elevated myocardial infarction, STEMI; 48 non-ST elevated myocardial infarction, NSTEMI). Demographics, BMI, risk factors, biochemistry data, left ventricular function, angiographic data and the BARIsC were assessed in every patient.

**Results:** Multiple linear regression analyses showed that BMI significantly correlated with BARIsC;  $\beta = .23$ ,  $p < 0.02$ . This was found only in the overweight/obese patients,  $\beta = .27$ ,  $p < 0.01$ , but not in patients with normal BMIs,  $\beta = 0.08$ ,  $p = 0.71$ .

**Conclusions:** An increased body weight is associated with an increased area of myocardium at risk in patients with ACS.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Abbreviations:** CAD, coronary artery disease; ACS, acute coronary syndrome; BMI, body mass index; PCI, percutaneous coronary intervention; BARIsC, BARI score; AMI, acute myocardial infarction; NSTEMI, non-ST elevated myocardial infarction; STEMI, ST elevated myocardial infarction.

**Abreviaturas:** EAC, enfermedad arterial coronaria; SCA, síndrome coronario agudo; IMC, índice de masa corporal; ICP, Intervención coronaria percutánea; BARIsC, score BARI; IAM, infarto agudo de miocardio; SCACESTs, síndromes coronarios agudos con elevación de ST; SCASESTs, síndrome coronarios agudos sin elevación de ST.

\* Corresponding author.

E-mail address: [alam\\_1981@hotmail.com](mailto:alam_1981@hotmail.com) (A.L. Arrebola-Moreno).

0014-2565/\$ - see front matter © 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.12.004>

**PALABRAS CLAVE**

Paradoja de la obesidad;  
Puntuación BARI;  
Infarto agudo de miocardio;  
Síndrome coronario agudo

**Índice de masa corporal y miocardio en riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo****Resumen**

*Introducción y objetivos:* Algunos estudios han demostrado que los pacientes obesos presentan un mayor riesgo cardiovascular, pero estudios más recientes en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) han sugerido que la obesidad puede ejercer un efecto protector (efecto conocido como la "paradoja de la obesidad"). Hemos examinado la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la puntuación ofrecida por el BARI (BARIsC), una herramienta validada para determinar la cantidad de miocardio en riesgo en los pacientes con síndrome coronario agudo.

*Pacientes y métodos:* Se incluyeron 116 pacientes de forma consecutiva (edad media, 60.6 años; 97% varones) con IAM (68 con un síndrome coronario agudo con elevación de ST [SCACEST], y 48 con síndrome coronario agudo sin elevación de ST [SCASEST]). En todos ellos se determinaron las variables demográficas y analíticas, los factores de riesgo cardiovascular, el IMC, la función ventricular, los datos angiográficos, y el BARIsC.

*Resultados:* El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el IMC se correlacionaba significativamente con el BARIsC,  $\beta = .23$ ;  $p < 0.02$ . Esto se demostró únicamente en los pacientes con sobrepeso u obesidad,  $\beta = .27$ ;  $p < 0.01$ , pero no en los que presentaban IMC normal  $\beta = 0.08$ ;  $p = 0.71$ .

*Conclusiones:* El aumento de peso se asocia a la cantidad de miocardio en riesgo en pacientes que con un SCA.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

Obesity has reached epidemic proportions both in adults and children in recent years<sup>1,2</sup> and it has been suggested to have adverse effects on the cardiovascular system. Prospective studies<sup>3,4</sup> have indicated that obesity is an independent risk factor for major coronary artery disease (CAD) events, especially in women. A large 10-year follow up study with more than 527,000 participants aged 50–71 years found a significant association between high body weight during midlife and increased risk of death.<sup>5</sup>

Although the above-mentioned studies showed obesity to be a powerful risk factor for cardiovascular disease, several recent studies have reported a paradoxical finding, the so-called "obesity paradox". In a systematic review of 40 cohort studies involving 250,000 cardiovascular disease patients, Romero-Corral et al.<sup>6</sup> found that overweight patients (BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>), paradoxically, were at a lower risk for total cardiovascular mortality than normal BMI patients. In contrast, patients with severe obesity (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) were at the highest risk for cardiovascular mortality. In a meta-analysis of patients undergoing both surgical and percutaneous coronary revascularization, Oreopoulos et al.<sup>7</sup> also showed similar results.

There is no clear explanation for the contradictory findings in the literature about the "obesity paradox." Importantly, most of the research investigating whether BMI is related to the area of myocardium at risk used cardiac computed tomography.<sup>8</sup> This research suggests that BMI is a predictor of the presence, but not severity of CAD. However, coronary angiography is now considered the standard method for assessing injury of coronary arteries. To the best of our knowledge, there is no published research assessing the relationship between BMI and the area of myocardium at risk by using such technique. To fill this gap in the literature,

in the present cross-sectional study we investigated this relationship by calculating the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score (BARIsC) in patients admitted to hospital with ACS.

**Methods****Patients**

Study participants were 116 consecutive patients (average age 60.6 years, range 33–82; 97 (83%) males) who had been referred to coronary angiography for acute myocardial infarction to the Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain). Patients were recruited between July 2010 and December 2010. Both patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) were considered to be eligible for the study. All had typical ECG changes and elevated cardiac troponin I. Patients were excluded if they had a history of previous coronary revascularization (PCI or bypass) or had recently experimented a substantial weight change (more than 10 kg in the last year), to avoid false modification of the BMI and BARIsC scores. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain). All participants signed written informed consent prior to study entry.

**Study protocol**

Patient demographics, anthropometric, and biochemistry laboratory data, including fasting lipid profile, renal and liver function and serum glucose, were measured at baseline. Patients' height and weight were specifically measured in hospital, fasting, at 7 a.m. and three days after

### What we know?

Some studies have suggested that obesity may exert a protective effect (the ‘‘obesity paradox’’) on the myocardium at risk following an acute coronary syndrome. This study aimed to assess the relationship between body mass index (BMI) and the BARI score (BARIsC), a validated tool used to assess myocardium at risk, in patients with acute coronary syndrome.

### What this article provides?

In 116 consecutive patients with acute coronary syndrome (ST elevated and non-elevated myocardial infarction) increased body weight was associated with an increased area of myocardium at risk.

The Editors

the coronary event, using calibrated devices. Standardized questionnaires were used to determine participants’ past medical history, medications that were taken, and cardiovascular risk factors. Patients were classified as hypertensive if they (a) had an average systolic blood pressure of >140 mm Hg or a diastolic blood pressure of >90 mm Hg at rest, (b) had previous history of hypertension, or (c) were taking antihypertensive drugs. Diabetes was diagnosed in the presence of one of the following: fasting blood glucose >126 mg/dL, previous history of diabetes mellitus, or treatment with insulin and/or oral hypoglycemic drugs. Fasting venous samples were collected in all patients for the assessment of total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglyceride levels, which were all assessed using standard enzymatic methods. Hyperlipemia was defined as total cholesterol >220 mg/dL or LDL cholesterol >140 mg/dL, or treatment with hypolipemic drugs.

**Coronary angiograms and BARI scores:** All patients underwent diagnostic coronary angiography and BARIsC were calculated in all coronary angiogram images by an experienced interventional cardiologist (Arrebola-Moreno AL) blinded to all clinical information. Coronary stenosis  $\geq 50\%$  diameter reduction was considered to be significant. Myocardium at risk was assessed with the BARIsC, a myocardial jeopardy index that encompasses both the severity of a coronary artery lesion and the volume of myocardium subtended by a stenosis.<sup>9</sup> BARIsC were computed from an anatomical representation of the size and distribution of the coronary arteries. Distal segments of the left anterior descending artery, the circumflex coronary artery, and the right coronary artery received a score from 1 to 3 on the basis of their length and size. Major branch vessels, i.e., diagonals, obtuse marginals, ramus, posterior descending, and left ventricular branches received a score following the same procedure. Units jeopardized by  $\geq 50\%$  stenosis were summed up and divided by total left ventricular territory units to define the extent of jeopardy.<sup>9</sup> Examples of BARIsC calculations are shown in [Figs. 1 and 2](#).

**Table 1** Acronyms.

Acronyms	
ACS	Acute coronary syndrome
AMI	Acute myocardial infarction
BARIsC	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score
BMI	Body mass index
CAD	Coronary artery disease
CV	Cardiovascular
HDL	High-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
NSTEMI	Non-ST elevation myocardial infarction
PCI	Percutaneous coronary intervention
STEMI	ST elevation myocardial infarction

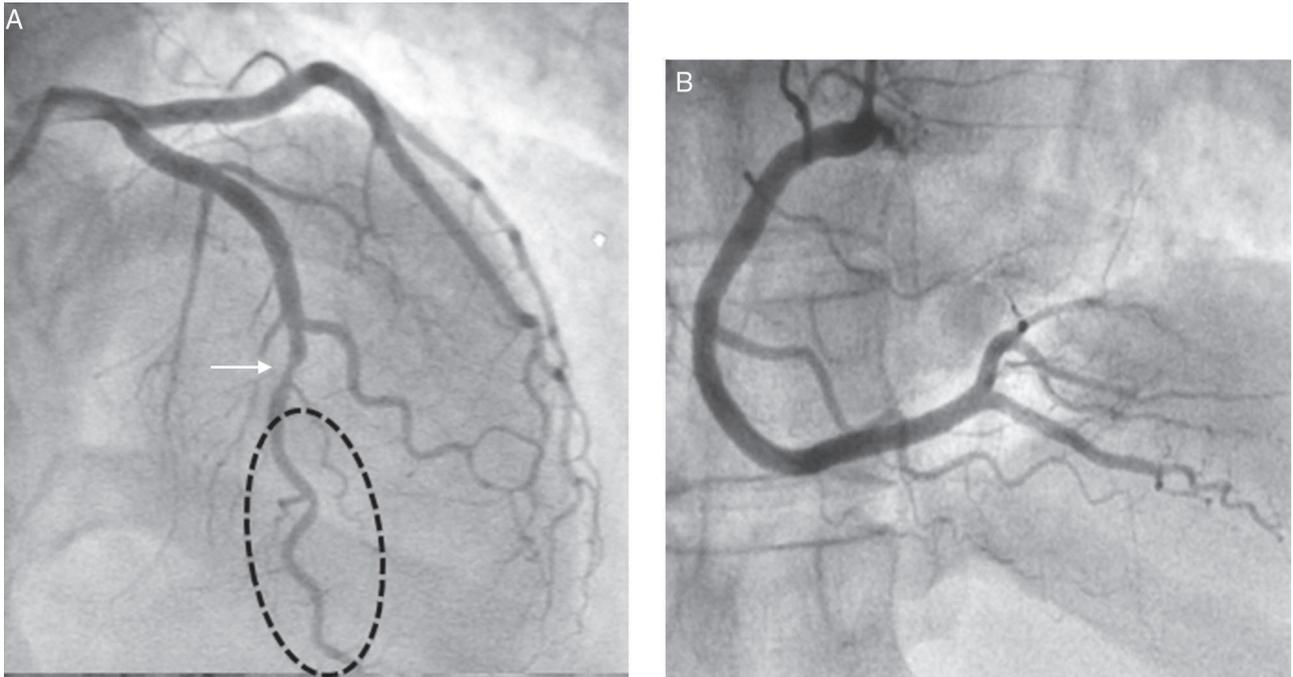
BARIsC has been shown to be a reliable predictor of 1-year mortality (especially when patients are treated medically or with a PCI) in patients with CAD,<sup>10</sup> and has been correlated with the myocardial area-at-risk estimated by cardiovascular magnetic resonance.<sup>11–13</sup> In other words, mortality tends to rise with incremental increases in myocardial jeopardy.

### Body mass index

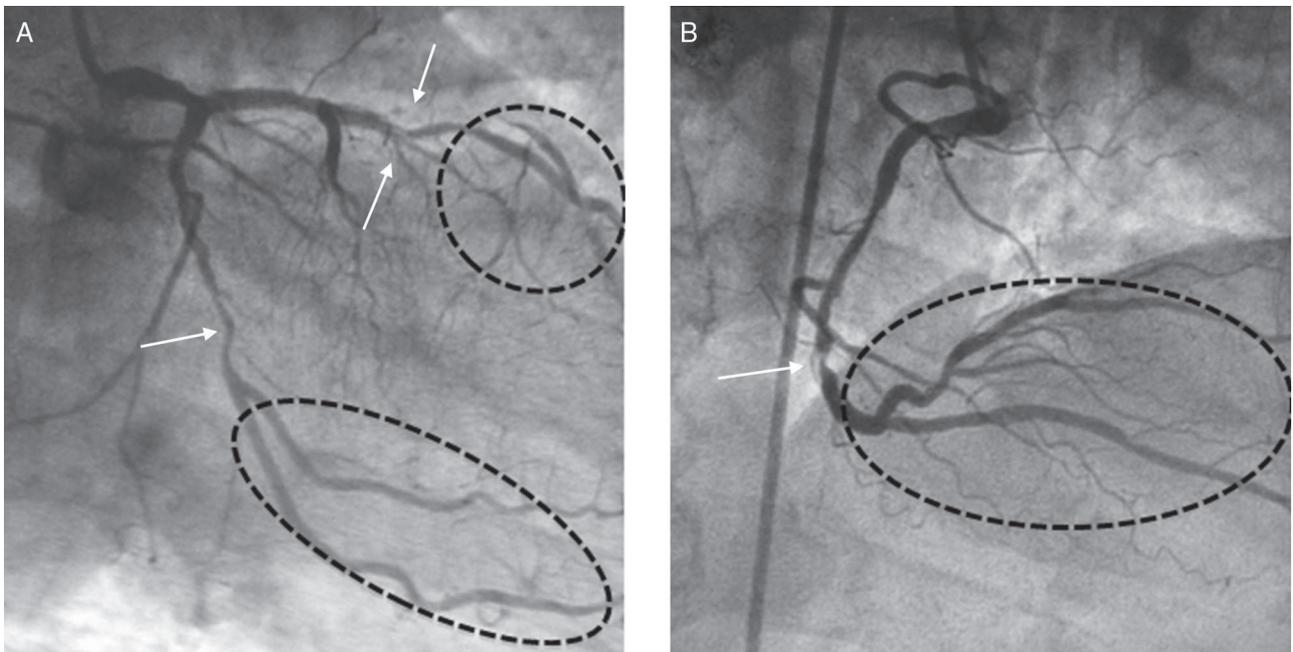
A standard definition of body mass index was used,<sup>14</sup> defined as the individual body mass divided by the square of their height, with the value universally being given in units of kg/m<sup>2</sup>. Following the World Health Organization definition<sup>15</sup> we considered a BMI of less than 18.5 as underweight, while a BMI greater than 25 was considered overweight, and above 30 obese.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 statistical software (SPSS, Chicago, IL). The statistical analyses were performed using multiple linear regression models. BARIsC was considered the dependent variable, and BMI the independent variable. We considered the following potential confounders: the classical CAD risk factors (smoking habits, hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia), sex, age, type of acute myocardial infarction (AMI) and previous AMI.<sup>16</sup> In addition, we stratified the analyses according to the participants’ BMI (<25 kg/m<sup>2</sup> or  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). The unstandardized coefficients ( $\beta$ ) are the regression coefficients of the estimated linear model. Standardized coefficients can be useful for comparing the weight of each independent variable on the prediction model. Partial correlation measures the linear correlation between the dependent and a single independent variable after adjusting for the remaining independent variables. The  $R^2$  coefficient was calculated as the proportion of variance of the dependent variable explained by the set of independent variables. The significance level was set at  $p \leq 0.05$ . Linear regression diagnostics included graphical methods to test normality of the model residuals, homoscedasticity and outliers detection ([Table 1](#)).



**Figure 1** Coronary angiography in a patient with a normal BMI ( $24.0 \text{ kg/m}^2$ ). The left (A) and right (B) coronary arteries (A) are shown. The arrow points to a  $\geq 50\%$  coronary stenosis. The dashed circle shows the myocardium volume beyond the  $\geq 50\%$  coronary stenosis. In this case, based on the length and size of the coronary vessels, 2 points were given to the vessel beyond the  $\geq 50\%$  stenosis, and 16 points to the whole coronary tree. Therefore a  $2/16 \times 100 = 12.5\%$  of the whole myocardium was considered at risk.



**Figure 2** Coronary angiography in an obese patient (BMI,  $34.0 \text{ kg/m}^2$ ). The left (A) and right (B) coronary arteries (A) are shown. The arrow points to a  $\geq 50\%$  coronary stenosis. The dashed circles show the myocardium volume beyond the  $\geq 50\%$  coronary stenosis. In this case, based on the length and size of the coronary vessels, 14 points were given to the vessels beyond the  $\geq 50\%$  stenoses, and 18 points to the whole coronary tree. Therefore a  $14/18 \times 100 = 77\%$  of the whole myocardium was considered at risk.

**Table 2** Patient characteristics.

Demographics	Sample structure			p-Value
	All patients (N = 122)	Normal weight (N = 22)	Overweight (N = 94)	
Age, years	60.62 ± 9.2	61.5 (10.9)	60.4 (9.0)	0.38
Male, %	97 (83.6)	16.0 (84.2)	81.0 (83.5)	0.99
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.50 ± 4.2	23.31 (1.6)	29.7 (3.7)	<0.01*
<b>Medical history</b>				
Number of risk factors				0.30
0	6 (5.2)	2 (9.1)	4 (4.3)	
≥1	110 (94.8)	20 (90.9)	90 (95.7)	
≥2	80 (69.0)	13 (59.1)	67 (71.3)	
≥3	40 (34.5)	7 (31.8)	33 (35.1)	
≥4	8 (6.9)	2 (9.1)	6 (6.4)	
Smoking (current), %	53 (45.7)	10 (45.5)	43 (45.7)	0.30
Family history of CAD, %	55 (47.4)	12 (54.6)	43 (45.7)	0.21
Hypertension, %	69 (59.5)	12 (54.5)	57 (60.6)	0.31
Hyperlipidemia, %	60 (51.7)	12 (54.5)	48 (51.1)	0.99
Diabetes mellitus, %	36 (31.0)	6 (27.3)	30 (31.9)	0.79
AMI: SCACEST	68 (56.9)	12 (54.5)	54 (57.5)	0.99
Previous AMI, %	22 (18.9)	4 (18.2)	18 (19.1)	0.22
BARIsC	57.6 (26.7)	56.9 (30.2)	57.7 (26.1)	0.59
Ventricular function	51.8 (10.9)	50.4 (12.3)	52.2 (10.6)	0.96
Troponin-I	38.4 (38.7)	44.6 (39.4)	37.0 (38.6)	0.55
Myoglobin (ng/ml)	639.7 (903.9)	891.9 (1086.8)	578.8 (849.6)	0.21
Colesterol (g/dL)	181.8 (53.8)	174.6 (37.2)	183.5 (57.3)	0.72
Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.6)	1.3 (1.3)	1.0 (0.2)	0.07
Platelets (×1000/μl)	232.1 (75.9)	232.1 (99.6)	232.2 (69.8)	0.52
Urea (mg/dL)	37.0 (16.3)	39.3 (22.9)	36.5 (14.4)	0.51
Hemoglobin	14.7 (1.5)	14.2 (2.0)	14.8 (1.3)	0.28

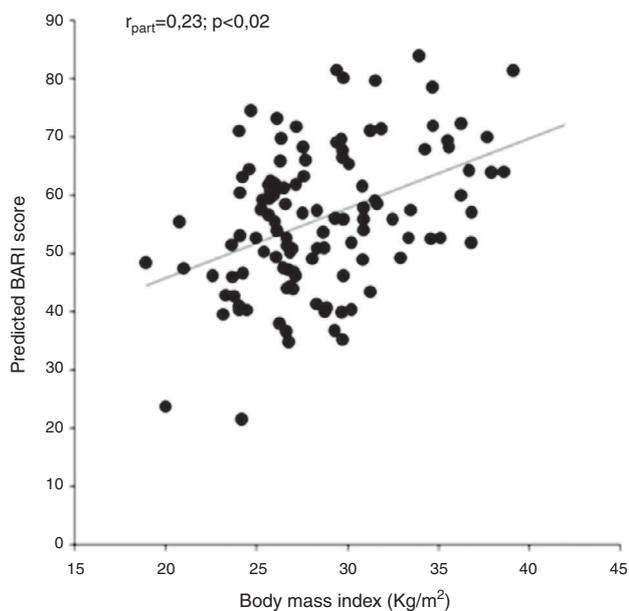
BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; AMI = acute myocardial infarction. BARIsC = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score.

\*  $p < 0.01$ .

## Results

The prevalence of different cardiovascular risk factor is described in Table 2. Most patients (94.8%) had at least one risk factor for CAD and 69% had two or more. The distribution of the patients depending on the number of cardiovascular risk factors is described in Table 2. All the 36 diabetes mellitus patients were type II. The average BMI was  $28.50 \pm 4.22$  kg/m<sup>2</sup>. Forty-eight and 68 patients suffered a NSTEMI and a STEMI, respectively. NSTEMI and STEMI patients showed similar results in the coronary angiogram (see Table 3). Overall, 45 patients had single-vessel coronary artery disease, 34 patients had two-vessel disease, 35 patients had three-vessel disease, and only 2 patients had non-significant coronary lesions. The average BARIsC was  $55.89 (\pm 25.38)$ .

The simultaneous multiple linear regression analysis performed on the whole data set (Table 4) showed that BARIsC was significantly associated with BMI ( $\beta = 0.22$ ,  $p < 0.02$ ). The whole set of predictors accounted for 23% of the variability in BARIsC,  $F(9, 106) = 3.51$ ,  $p = .001$ . The association between BMI and BARIsC remained significant after partialling out the effect of the remaining predictors,  $r_{\text{part}} = 0.23$ ,  $p < 0.02$  (Fig. 3). We did not observe any evidence favoring violations of the linear model assumptions.



**Figure 3** Correlation chart showing the association between BMI and BARI score. BMI = body mass index, BARI = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation.

**Table 3** Coronary event and coronary angiography data.

	Total (n = 116)	NSTEMI (n = 48)	STEMI (n = 68)	P value
CAD (number of vessels)	1.85	1.77	1.90	0.48
No coronary stenosis	2 (1.72)	2	0	NC
One vessel	45 (38.79)	17	28	0.10
Two vessels	34 (29.31)	13	21	0.17
Three vessels	35 (30.17)	16	19	0.61
BARisc	55.89 (25.4)	56.92 (28.1)	55.16 (23.5)	0.72

BARisc = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score; CAD = coronary artery disease; NSTEMI = non-ST elevation myocardial infarction; STEMI = ST elevation myocardial infarction.

**Table 4** Multiple linear regression model.

	Regression coefficients	p	Partial correlation
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.22	0.02	0.23
Age, years	0.14	0.14	0.14
Sex	-0.12	0.18	-0.13
Smoking	0.05	0.61	0.05
AMI type	-0.03	0.69	-0.04
Previous AMI	0.16	0.08	0.17
Hypertension	-0.18	0.08	-0.19
Diabetes mellitus	0.23	0.01	0.24
Dyslipidemia	-0.22	0.10	-0.24

BMI = body mass index; AMI = acute myocardial infarction.

The simultaneous multiple linear regression performed on the group of 94 overweight/obese patients showed that BMI and age were significantly associated with BARI ( $\beta = 0.28$ ,  $p < 0.01$ ,  $\beta = 0.26$ ,  $p < 0.02$ , respectively). The whole set of predictors accounted for the 23.5% of the variability in BARisc ( $F(9, 84) = 2.87$ ,  $p < 0.01$ ). The BARI-BMI partial correlation was also significant,  $r_{\text{part}} = 0.29$ ,  $p < 0.01$ . In contrast, when the same lineal model was applied to normal BMI patients ( $n = 22$ ), diabetes mellitus was significantly associated with BARI ( $\beta = 0.60$ ,  $p < 0.01$ ), and smoking was only marginally associated with BARI ( $\beta = -0.42$ ,  $p = 0.06$ ). No other independent variable was associated with BARisc, especially BMI ( $\beta = 0.08$ ,  $p = 0.71$ ). The whole model accounted for 69.8% of the variability of BARisc ( $F(9, 12) = 3.08$ ,  $p < 0.04$ ).

## Discussion

This study shows that obesity, defined on the basis of an increased BMI, is associated with BARisc. In other words, obesity correlates with the myocardial jeopardy index that encompasses both the severity of the coronary artery stenosis responsible for the acute event and the area of myocardium subtended by the stenosis. The relationship between BMI and BARisc found in this study was robust and remained significant after controlling for classical cardiovascular risk factors, including hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. The novelty of our study relies on the fact that for the first time we have established a relationship between obesity and a validated coronary angiography score that reflects both CAD extension and prognosis. The fact

that this relationship was only evident in overweight/obese patients but not in normal-weight patients shed light on the pathophysiology of obesity and the so called "obesity paradox" found in previous studies, as it means that obesity would express its harmful cardiovascular effect mainly among the most obese patients.

Our results contradict reports in the literature that support this "obesity paradox," i.e. obesity has a protective rather than a harmful effect both in healthy individuals and in patients with cardiovascular disease.<sup>6,7</sup> No clear reasons, however, have been documented to explain this phenomenon. In contrast to these studies, we used a more direct way to evaluate the influence of obesity on coronary artery disease, as we assessed the relationship between BMI and the amount of myocardium at risk using the validated coronary angiographic BARisc.<sup>9</sup> By looking at the relation among obesity, and coronary artery disease and jeopardized myocardium using the BARisc, we minimized the effects of confounding factors such as weight loss due to underlying debilitating diseases and smoking commonly present in lean patients, treatments with beta adrenergic receptor blockers, antithrombotic drugs, coronary interventions, and bypass grafting or increased bleeding rates,<sup>17</sup> that could have affected the interpretation of results in some of the follow-up studies supporting the "obesity paradox".<sup>6,7</sup>

The negative effects of obesity on the cardiovascular system, as reported in the present study, are also supported by another recently published study in AMI patients.<sup>18</sup> In this study, obesity, defined as a BMI  $>30$  was associated with an increased likelihood of death and longer-term mortality in patients who suffered an AMI,<sup>18</sup> and higher risk of functional limitations after the onset of a coronary heart disease.<sup>19</sup> Similarly, the case-control study "INTERHEART",<sup>20</sup> which included 15,152 patients with AMI and 14,820 controls from 52 different countries, showed that BMI is significantly related to risk of myocardial infarction. A study from Rossi et al.<sup>21</sup> failed to show an association between BMI and coronary atherosclerotic burden as assessed by Gensini score. The authors, however, found higher incidence of coronary events in obese patients, a finding that was partly explained by conventional associated risk factors and suggest that other unknown (or not considered) pathways were involved. In our study the area of myocardium at risk was determined, which do not need to correlate with the atherosclerotic burden. When coronary lesions are placed in a more proximal part of the coronary artery the amount of jeopardized myocardium increases. In our study, obese patients, defined on the basis of BMI, had an increased area of myocardium

at risk. Probably, obese patients tend to develop coronary lesions in more proximal part of the vessels, increasing the myocardium at risk, and therefore worsening the cardiovascular prognosis.

Interestingly, in our study the relationship between BMI and myocardium at risk was stronger among overweight/obese patients than in those with normal BMIs. These results can be explained by the small sample size in the group of patients with normal weight. However, studies in the literature<sup>6,22</sup> offer an alternative, more plausible, explanation, i.e. that obesity is most harmful among patients with severe obesity and only in these patients increases in BMI go hand in hand with harmful effects on the coronary vessels and correlate with a larger amount of myocardium at risk. All in all, this research converges to suggest that the harmful cardiovascular effects of obesity increase in parallel with BMI values.

Obesity correlates with classic cardiovascular risk factors<sup>23</sup> as well as the metabolic syndrome.<sup>24</sup> There is a pathophysiological link between obesity and coronary atherosclerosis that probably goes beyond the concomitant occurrence of traditional risk factors in obese patients. In recent years, several studies suggested that obesity may cause cardiovascular disease via multiple mechanisms including subclinical inflammation, endothelial dysfunction, increased sympathetic tone, atherogenic lipid profiles, enhanced thrombogenic factors, and obstructive sleep apnea.<sup>25</sup> Recent evidence also suggested that adiponectines might play an important role in obese patients developing CAD.<sup>26</sup> Thus, in the presence of high adipokine concentrations, patients like the ones recruited in our study should fall in a high risk category as per findings in other clinical studies,<sup>26</sup> which is consistent with our results. All in all, these above mentioned studies support our findings in patients with a first episode of acute coronary syndrome, that obesity is associated with more severe coronary heart disease. Therefore, obesity should be taken into account when assessing a patient global cardiovascular risk.

### Limitations of the study

In our study, obesity was defined on the basis of patients' BMI. This index does not discriminate between intra- and extra-abdominal fat, which may differ in how they affect patients' prognosis.<sup>27,28</sup> In addition, the relatively small number of patients comprising the normal BMI group might limit our conclusions. The findings reported here, however, deserve further investigation in larger patient cohorts. Finally, BARisc was performed by one interventional cardiologist and inter-observer variability may exist. However, we believe that it would be minimal due to his large experience.

### Conclusions

This study demonstrates, for the first time, that obesity, as defined by BMI >25 kg/cm<sup>2</sup> is independently and significantly associated with the amount of myocardium at risk in patients with a first episode of ACS, even after adjusting for traditional CV risk factors. Of interest, the relationship between BMI and myocardium at risk was significant in overweight and obese patients but not in patients with a BMI within

normal ranges. Our results are in contrast with previous clinical studies supporting the "obesity paradox" and agree with recent studies<sup>5,19,20</sup> suggesting that obesity is related to worse prognosis in AMI patients.

### Conflict of interest

No conflict of interests to declare.

### Acknowledgements

A.L. Arrebola-Moreno has received a grant from the Spanish Society of Cardiology. J.P. Arrebola is under contract with the PTA-MICINN program (Spanish Ministry of Science and Innovation). None of the authors have any actual or potential competing financial interests. The results would not have been achieved without the collaboration of the staff from the University Hospital Virgen de las Nieves and the patients who took part in the study.

### References

1. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012;125:1695–703.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al., American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898–918.
3. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968–77.
4. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Mounson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322:882–9.
5. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355:78–83.
6. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:78–666.
7. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity*. 2008;16:442–50.
8. Does H, de Araújo Gonçalves P, Carvalho MS, Sousa PJ, Ferreira A, Cardim N, et al. Body mass index as a predictor of the presence but not the severity of coronary artery disease evaluated by cardiac computed tomography. *Eur J Prev Cardiol*. 2013.
9. Graham MM, Faris PD, Ghali WA, Galbraith PD, Norris CM, Badry JT, et al. APPROACH investigators (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease). Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort. *Am Heart J*. 2001;142:254–61.
10. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Coron Artery Dis*. 1992;3:207–1189.

11. Moral S, Rodríguez-Palomares JF, Descalzo M, Martí G, Pineda V, Otaegui I, et al. Quantification of myocardial area at risk: validation of coronary angiographic scores with cardiovascular magnetic resonance methods. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1010–7.
12. Ortiz-Pérez JT, Lee DC, Meyers SN, Davidson CJ, Bonow RO, Wu E. Determinants of myocardial salvage during acute myocardial infarction: evaluation with a combined angiographic and CMR myocardial salvage index. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:491–500.
13. Ortiz-Pérez JT, Meyers SN, Lee DC, Kansal P, Klocke FJ, Holly TA, et al. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2007;28:1750–8.
14. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796–1874) – the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23:47–51.
15. WHO Expert Consultation Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157–63.
16. Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, James M, Cook TJ, Kristianson K, et al. Weight-change as a prognostic marker in 12,550 patients following acute myocardial infarction or with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;23:2755–62.
17. Andreotti F, Rio T, Lavorgna A. Body fat and cardiovascular risk: understanding the obesity paradox. *Eur Heart J*. 2009;30:752–4.
18. Simpson CR, Buckley BS, McLernon DJ, Sheikh A, Murphy A, Hanaford PC. Five-year prognosis in an incident cohort of people presenting with acute myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2011;6.
19. Britton A, Brunner A, Kivimaki E, Shipley MMJ. Limitations to functioning and independent living after the onset of coronary heart disease: what is the role of lifestyle factors and obesity? *Eur J Public Health*. 2012;22:831–5.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:52.
21. Rossi R, Iaccarino D, Nuzzo A, Chiurlia E, Bacco L, Venturelli A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:86–93.
22. Ellis SG, Elliott J, Horrigan M, Raymond RE, Howell G. Low normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other complications with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1996;78:642–6.
23. Cordero A, León M, Andrés E, Ordoñez B, Laclaustra M, Grima A, et al. MESYAS Registry investigators Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Prev Med*. 2009;48:134–9.
24. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Investigadores del registro MESYAS Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797–806.
25. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:140–9.
26. Oliveira CS, Giuffrida FM, Crispim F, Saddi-Rosa P, Reis AF. ADIPOQ and adiponectin: the common ground of hyperglycemia and coronary artery disease? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:446–54.
27. Litwin SE. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:616–9.
28. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877–86.