



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA**

COMPARACIÓN DEL PUNTAJE DE LA ESCALA DE DEPRESIÓN CES-D  
APLICADO EN UNA PRIMERA EVALUACIÓN BASAL Y DESPUÉS DE 30 MESES  
SEGÚN EL USO DE ANTIHIPERTENSIVOS MODULADORES Y NO  
MODULADORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN PARTICIPANTES  
DE LA COHORTE CRÓNICAS.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**AUTOR**

PIERINA BELEN OLIVERA MOLINA

**ASESOR**

CARLA MARIA GALLO LOPEZ ALIAGA, BS, MSC

**CO-ASESOR**

ANTONIO BERNABE ORTIZ, MD, MPH, PHD

LIMA- PERÚ

2023

COMPARACIÓN DEL PUNTAJE DE LA ESCALA DE DEPRESIÓN CES-D APLICADO EN UNA PRIMERA EVALUACIÓN BASAL Y DESPUÉS DE 30 MESES SEGÚN EL USO DE ANTIHIPERTENSIVOS MODULADORES Y NO MODULADORES DEL SISTEMA RENINA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1%
2	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://www.scielo.cl">www.scielo.cl</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://www.oalib.com">www.oalib.com</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="http://slidehtml5.com">slidehtml5.com</a> Fuente de Internet	<1%

Submitted to Universidad de Costa Rica

## Índice

I	Resumen.....	1
II	Abstract.....	2
III	Introducción.....	3
	3.1 Antecedentes.....	3
IV	Marco Teórico.....	4
	4.1 Factores que influyen en la asociación entre hipertensión y depresión.....	4
	4.2 Mecanismo de señalización del Sistema Renina Angiotensina en el sistema nervioso.....	4
	4.3 Acción de los fármacos antihipertensivos en el sistema nervioso y su relación con la depresión.....	5
	4.3.1 Beta bloqueadores.....	5
	4.3.2 Bloqueadores de canales de calcio.....	6
	4.3.3 Diuréticos.....	6
	4.3.4 Moduladores del Sistema Renina Angiotensina (IECA/BRA).....	7
	4.4 Estudios en Perú.....	8
	4.5 Planteamiento del Problema.....	8
	4.6 Justificación.....	9
	4.7 Pregunta de investigación.....	9
	4.8 Objetivos.....	9
V	Metodología.....	10
	5.1 Diseño y lugar de estudio.....	10
	5.2 Lugar de estudio.....	10
	5.3 Población y muestra.....	10
	5.4 Definición de Variables.....	11
	5.5 Procedimientos y Técnicas.....	12
	5.6 Análisis Estadístico.....	12
	5.7 Consideraciones éticas.....	13
VI	Resultados.....	13
	6.1 Características generales.....	13
	6.2 Tratamiento antihipertensivo según características de la muestra.....	14
	6.3 Nivel de depresión según características de la muestra.....	14
	6.4 Asociación entre el tipo de antihipertensivo y depresión.....	14
VII	Discusión.....	15
	7.1 Hallazgos principales.....	15
	7.2 Comparación con otros estudios.....	15

7.3	Otros resultados de relevancia .....	16
7.4	Relevancia en salud pública .....	16
7.5	Fortalezas y limitaciones .....	16
7.6	Conclusiones .....	17
7.7	Recomendaciones .....	17
VIII	Referencias.....	17

## I Resumen

**Introducción:** La hiperactividad del sistema renina angiotensina (RAS) en el cerebro está asociada con el desarrollo de depresión. En consecuencia, se sugiere que los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo RAS podrían tener propiedades antidepresivas.

El objetivo fue explorar en una cohorte peruana con hipertensión, si el uso de fármacos antihipertensivos RAS, a comparación de otros fármacos, se asocia a actividad antidepresiva.

**Metodología:** Estudio de cohorte prospectiva. La población de estudio estuvo compuesta de individuos con hipertensión. La variable independiente fue el uso de RAS como tratamiento antihipertensivo. La variable dependiente fue el cambio de la puntuación en la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) desde el inicio del tratamiento hasta 30 meses después. Utilizamos regresión lineal múltiple con varianza robusta para evaluar la asociación entre las dos variables.

**Resultados:** Se trabajó una muestra de 520 personas con diagnóstico de hipertensión arterial. El 52,9% fue de sexo masculino, y la edad promedio fue de  $56,7 \pm 11,8$  años. La puntuación promedio del CES-D fue de  $14,1 \pm 8,8$ . La puntuación del CES-D a los 30 meses fue en promedio  $0,0 \pm 9,3$  puntos menos que la del cuestionario CES-D basal. Aquellos que tomaron BRA tuvieron una disminución de 2,9 puntos en promedio en el cuestionario CES-D durante el seguimiento, esta disminución fue mayor que entre aquellos que no tomaban ningún antihipertensivo (incrementó 0,6 puntos) y aquellos que tomaban otros (disminuyó solo 0,2 puntos) ( $p=0,073$ ).

**Conclusión:** Encontramos evidencia de que, en la población peruana, al igual que en otras cohortes al nivel mundial, el uso de BRA podría reducir el puntaje de la escala de depresión y, por tanto, tener un efecto protector frente a esta condición en pacientes hipertensos.

### **Palabras clave**

depresión, hipertensión, CES-D, cohorte, antihipertensivos

## II Abstract

**Introduction:** *Hyperactivity of the renin angiotensin system (RAS) in the brain is associated with the development of depression. Consequently, it is suggested that antihypertensive drugs that act by inhibiting RAS might have antidepressant properties.*

*The objective was to explore whether the use of RAS antihypertensive drugs, compared to other drugs, is associated with antidepressant activity in a Peruvian cohort with hypertension.*

**Methodology:** *Prospective cohort study. The study population were individuals with hypertension. The independent variable was the use of RAS as antihypertensive treatment. The dependent variable was the change in the score of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), from the start of treatment to 30 months later. We used multiple linear regression with robust variance to test the association between the two variables.*

**Results:** *A sample of 520 people with a diagnosis of high blood pressure was worked on. 52.9% were male, and the average age was  $56,7 \pm 11.8$  years. The average CES-D score was  $14,1 \pm 8,8$ . The CES-D score at 30 months was on average  $0,0 \pm 9,3$  points less than that of the baseline CES-D questionnaire. Those who took BRA had a decrease of 2,9 points on average on the CES-D questionnaire during follow-up, this decrease was greater than among those taking no antihypertensives (increased 0,6 points) and those taking others (decreased only 0,2 points) ( $p=0,073$ ).*

**Conclusion:** *We found evidence that, in the Peruvian population, as in other cohorts worldwide, the use of BRA could reduce the depression scale score and, therefore, have a protective effect against this condition in hypertensive patients.*

### **Keywords**

*depression, hypertension, CES-D, cohort, antihypertensives*

### III Introducción

#### 3.1 Antecedentes

La depresión es un trastorno mental, en el cual los sentimientos de tristeza, pérdida del interés, ira o frustración afectan la vida diaria de quienes lo padecen. La depresión es aproximadamente un 50% más frecuente entre las mujeres que en los hombres y se estima que la incidencia de depresión aumente hasta llegar a ser la segunda enfermedad más frecuente después de la cardiopatía isquémica con más de 350 millones de personas afectadas a nivel mundial.<sup>1,2</sup>

La hipertensión es una enfermedad que implica la elevación de la presión arterial por encima de los valores normales establecidos ( $\geq 140/90$  mm Hg) y afecta a 280 millones de personas de 30 a 79 años a nivel mundial; de los cuales la mayoría de ellos, se estima que cerca dos tercios, vive en países de ingresos bajos y medianos<sup>3</sup>.

La comorbilidad de hipertensión y depresión ha sido asociada a una mayor mortalidad y a un alto riesgo de padecer complicaciones.<sup>4</sup> La prevalencia de esta asociación, según un estudio de cohorte en Perú, fue mayor (34.96%) comparada con la población general.<sup>5</sup> Otro estudio mostró que 64,8% de pacientes con depresión desarrollaron hipertensión y que 22,2% de pacientes hipertensos desarrollaron depresión, resaltando que la depresión y la hipertensión están asociadas,<sup>6</sup> y que dicha relación parece ser bidireccional.<sup>7</sup>

Para el tratamiento de la hipertensión existen cinco grupos de medicamentos: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), los bloqueadores de canales de calcio (BCCs), los bloqueadores de receptor de angiotensina II (BRAs), los beta-bloqueadores (BBs) y los diuréticos.<sup>4</sup> Si bien estos medicamentos pueden controlar los niveles de presión arterial, la evidencia indica que además podrían tener efectos secundarios sobre la salud mental<sup>5</sup>.

Por otra parte, el Sistema Renina-Angiotensina (RAS) estaría vinculado con el estado de ánimo y el sistema cardiovascular. Se sugiere que el bloqueo del RAS mediado por antihipertensivos reduce el estrés oxidativo en el cerebro y disminuye los marcadores

patológicos de la depresión. Esto último refiere que los IECAs y los BRAs podrían presentar propiedades antidepresivas.<sup>6</sup>

De acuerdo a lo anterior mencionado, se propuso el presente estudio, basado en una cohorte prospectiva que contiene información de interés con el objetivo de explorar los efectos antidepresivos del tratamiento antihipertensivo en una población peruana.

## IV Marco Teórico

### 4.1 Factores que influyen en la asociación entre hipertensión y depresión

Los principales factores que influyen en la asociación entre hipertensión y depresión según una cohorte peruana son la discapacidad física, ser de sexo femenino y el consumo de alcohol.<sup>5</sup>

Un estudio más actual que data del 2020 y que está aplicado a la realidad latinoamericana, indica que a pesar de que sí existe una asociación entre estas enfermedades, la prevalencia de los síntomas depresivos varía de acuerdo al tiempo que pasó desde que se realizó el diagnóstico de hipertensión. Así, aquellos con un diagnóstico menor de un año tienen mayor probabilidad de padecer síntomas depresivos; y dicha probabilidad se reduce a medida que aumenta el tiempo desde el diagnóstico.<sup>8</sup>

Entre la población de hipertensos que sufren de depresión, se ha observado que las mujeres presentan más riesgo de padecer esta asociación en comparación a los hombres que participaron en el tratamiento con diversos fármacos antihipertnsivos.<sup>4,9</sup>

### 4.2 Mecanismo de señalización del Sistema Renina Angiotensina en el sistema nervioso

En el cerebro se encuentran dos sistemas renina angiotensina (RAS), el sistémico y el local. Su función es de regulación en los sistemas autónomos y en la homeostasis del sistema cardiovascular. La actividad del RAS comienza con la enzima renina al producir angiotensina I (Ang I), al escindir el angiotensinógeno. La renina actúa en las neuronas y astrocitos; y el angiotensinógeno, en los astrocitos. Por su parte, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) genera Angiotensina II (Ang II) al escindir la Ang I. Ang II se une al



receptor de Ang II tipo 1 (AT1) y al receptor de Ang II tipo 2 (AT2), los cuales son receptores acoplados a proteína G, que se encuentran en las neuronas, astrocitos, microglía de la corteza, el hipocampo y los ganglios basales.<sup>6,32</sup>

La regulación positiva de la ECA y el aumento de la expresión del receptor AT1 desencadenan la inflamación, la muerte celular y el deterioro cognitivo. Por otro lado, los receptores AT2 aumentan la actividad antiinflamatoria, antioxidante. Estos receptores se expresan en las neuronas, en la microglía y los astrocitos, a nivel de la membrana plasmática, mitocondrias y núcleos.<sup>12,32</sup>

Cuando la Ang II se une al receptor AT1 se activan las vías intracelulares para la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la activación de NADPH oxidasa (NOX). Por el contrario, al activarse el receptor AT2 se regula la excitabilidad neuronal, se activa el crecimiento de neuritas y disminuye la producción de ROS a través de la inhibición de NOX mediante el cambio fenotípico antiinflamatorio de la microglía. En las mitocondrias, el receptor AT2 modula el mecanismo de respiración mitocondrial para disminuir la producción de ROS. Los receptores AT1 y AT2 son mayormente detectados en las patologías de inflamación dentro de la microglía del cerebro.<sup>6,32</sup>

El RAS activa la supervivencia celular al modular los niveles cerebrales del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su receptor quinasa B relacionado con la tropomiosina (TRKB) a través de la activación del receptor AT2.<sup>6,32</sup>

### 4.3 Acción de los fármacos antihipertensivos en el sistema nervioso y su relación con la depresión

#### 4.3.1 Beta bloqueadores

Los BBs pueden ejercer efectos terapéuticos en el sistema nervioso central, debido a propiedades relacionadas con su lipofilicidad<sup>13</sup>. El polimorfismo rs 1801253 del receptor adrenérgico  $\beta$ 1 se asoció al tratamiento de antidepresivo, asimismo, se observó que el beta bloqueador pindolol acelera respuestas antidepresivas.<sup>4,8,32</sup> Sin embargo, un estudio en adultos mayores hipertensos indica que el uso de BBs resultó en un mayor riesgo de depresión<sup>10,13</sup>. Otros estudios realizados hace aproximadamente 20 años,

encontraron que no existe tal asociación y que dicha observación pudo estar relacionada con la heterogeneidad de los participantes, además que suelen incluir personas con enfermedades cardiovasculares previas.<sup>10</sup>

#### 4.3.2 Bloqueadores de canales de calcio

Los bloqueadores de canales de calcio se unen a los canales de  $\text{Ca}^{+2}$  dependientes de voltaje (LTCC) de tipo L de acción prolongada, en lugar de los propios iones  $\text{Ca}^{+2}$ . Los cuales están formados por la subunidad  $\alpha 1$ , las subunidades  $\alpha 2\delta$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Constan de cuatro genes distintos (CACNA1S, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F) que codifican las subunidades  $\alpha 1$  de las isoformas del canal, de las cuales Cav 1.2 y Cav1.3 se expresan en la microglía donde desencadenan la secreción de señales inflamatorias. Los bloqueadores de canales de calcio tienen como objetivo bloquear a CACNA1C, el cual se relaciona con los cambios de expresión del polimorfismo rs 100637 y el aumento de la corriente tipo L en las neuronas, se sugiere que su mecanismo está relacionado con la depresión.<sup>4,20,32</sup>

Verapamilo, diltiazem influyen en la depresión a través de una liberación de norepinefina y serotonina en dosis altas. La nifedipina presentó actividad similar a un antidepresivo.<sup>13,32</sup>

Por otro lado, los usuarios de BCCs presentaron una mayor incidencia de depresión en comparación con los usuarios de BRAs.<sup>4,14</sup>. Otro estudio señala que no se observó cambios en las puntuaciones de depresión con el uso de BCC y que tampoco se evidencia actividad en la depresión;<sup>10,15</sup> otro estudio indicó que los BCCs liposolubles están más relacionados con la incidencia de depresión, ya que pueden cruzar la barrera hematoencefálica.<sup>16</sup>

#### 4.3.3 Diuréticos

Los diuréticos actúan alterando los electrolitos, por ende, también la excitabilidad de las neuronas, lo que desencadena cambios en la neurotransmisión y efectos

neuropsiquiátricos. Los diuréticos tiazídicos inhiben el cotransporte de sodio/cloruro y también la actividad de la anhidrasa carbónica, al igual que los fármacos antidepresivos (fluoxetina, sertralina y citalopram). Sin embargo, Vian 2017 indica que no presentaron actividad antidepresiva.<sup>6,32</sup>

Estudios indican que los diuréticos no presentan propiedades antidepresivas.<sup>17</sup> Aunque hay pocos estudios que se relacionan con sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), dentro de los que existen, se han señalado que no hay una asociación entre su actividad y la depresión.<sup>15</sup>

#### 4.3.4 Moduladores del Sistema Renina Angiotensina (IECA/BRA)

El estudio realizado por Vian 2017, indica que los efectos antidepresivos de los antihipertensivos son independientes de los mecanismos que modulan la hipertensión.<sup>6</sup> Los IECAs y BRAs, además de actuar regulando el sistema renina-angiotensina (RAS), también regulan el sistema nervioso<sup>6</sup>.

Los bloqueadores de receptor de angiotensina II e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina bloquean el sistema renina angiotensina, principalmente a la angiotensina II. Los IECAs evitan que la angiotensina I pase a ser angiotensina II, lo que hace que no se activen los receptores de angiotensina II tipo 1 y 2. También están implicados en prevenir que la ECA degrade la angiotensina, a su vez disminuyen la concentración sérica de la enzima ECA y bloquean la degradación de bradiquinina que estimula la liberación de óxido nítrico, lo cual brinda efectos vasodilatadores.<sup>4,11,33</sup> La ocurrencia de depresión ha sido asociada a la hipermetilación del gen ECA.<sup>11</sup>

Por su lado, los BRAs bloquean el sistema renina angiotensina evitando la unión de angiotensina II al receptor AT1, lo que activa el receptor AT2.<sup>6,33</sup> los BRAs, como losartán, valsartán, candesartán y telmisartán; mejoraron significativamente las puntuaciones de las escalas de depresión.<sup>4</sup>

La evidencia indica que con cada grupo de tratamiento antihipertensivo el riesgo de depresión puede aumentar o reducirse.

#### 4.4 Estudios en Perú

En el Perú, al menos uno de cada cinco personas tiene hipertensión, con una prevalencia que oscila entre el 20 y 25%<sup>18</sup>. De otro lado, la prevalencia de depresión en los peruanos se estima en 8.8%.<sup>19</sup>

Un estudio previo señaló que la asociación entre hipertensión y síntomas de depresión se da según el tiempo de diagnóstico de hipertensión: Un menor tiempo de diagnóstico fue asociado a una mayor probabilidad de sufrir de depresión; en participantes con un rango de edad entre 18 - 98 años, en su mayoría mujeres (55,6%).<sup>8,9</sup> Por otro lado, otro estudio demostró que el ser de sexo femenino y el consumo de alcohol serían factores de riesgo para la depresión en pacientes hipertensos.<sup>4,5</sup>

Para obtener más información sobre la población peruana, se utilizó información colectada por el Estudio de Cohorte CRONICAS, el cual es un estudio longitudinal observacional de base poblacional realizado en el Perú, diseñado para determinar la progresión de enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas en el país. En dicho estudio se recogió información sobre el uso y respuesta a fármacos antihipertensivos<sup>23</sup>.

#### 4.5 Planteamiento del Problema

A partir de la información recopilada podemos explicar que la asociación entre la depresión y la hipertensión podría agravar la calidad de vida del paciente, ya que los síntomas depresivos son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y a su vez el uso de antidepresivos altera los niveles de la presión sanguínea en los pacientes medicados.<sup>21,22</sup>

Esta investigación plantea estudiar la depresión cuantificada mediante una escala de índices de depresión (el puntaje de la Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, CES-D<sup>23</sup>) en individuos que presentan hipertensión, según la utilización de antihipertensivos que modulan el sistema renina angiotensina, o antihipertensivos que no modulen el sistema renina angiotensina y finalmente un grupo control que no recibe tratamiento antihipertensivo.

Sobre la base de lo planteado y contando con la información de la cohorte CRONICAS, se hace posible explorar en una muestra de la población peruana con diagnóstico de hipertensión el efecto antidepresivo en respuesta al tratamiento con fármacos antihipertensivos utilizando el puntaje de la Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D).<sup>23</sup>

#### 4.6 Justificación

La comorbilidad de hipertensión y depresión se asocia con afectar la calidad de vida y riesgo de mortalidad. Por ello, es de suma importancia su prevención. Tomando en cuenta el tratamiento antihipertensivo y los estudios que respaldan sus acciones antidepresivas es recomendable realizar estudios para evaluar la salud mental en los pacientes con hipertensión de acuerdo a la medicación que usan; además de determinar el uso de medicinas adecuadas para no alterar su salud mental.

#### 4.7 Pregunta de investigación

¿Existe diferencia en los puntajes de la escala de depresión CES-D aplicados en la primera evaluación (basal) y después de 30 meses en participantes hipertensos tratados con distintas clases de fármacos antihipertensivos en comparación con aquellos que reportaron no recibir tratamiento?

#### 4.8 Objetivos

##### **Objetivo general**

Determinar si existe diferencia entre los puntajes en la escala de depresión CES-D en individuos hipertensos en tratamiento con antihipertensivos RAS, con los tratados con antihipertensivos no RAS e individuos hipertensos que no usa ningún fármaco antihipertensivo.

##### **Objetivos específicos**

Determinar si los individuos en tratamiento con antihipertensivos BRAs, al cabo de 30 meses, presentan puntajes de depresión diferentes a los participantes que se tratan con otros grupos de antihipertensivos.

Evaluar la influencia de las variables confusoras: sexo, edad, tiempo de diagnóstico de hipertensión, educación, tabaquismo, índice socioeconómico, tratamiento antihipertensivo en el momento y consumo de alcohol.

## V Metodología

### 5.1 Diseño y lugar de estudio

El presente trabajo es un análisis de datos secundarios usando la información del Estudio de Cohorte CRONICAS.<sup>23</sup> Los participantes completaron la escala de depresión (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale o CES-D) de forma voluntaria, anónima al inicio de su participación (basal) y a los 30 meses de seguimiento. Se evaluó el cambio de puntaje de depresión (30 meses – basal) para los participantes agrupados de acuerdo al tratamiento antihipertensivo que reportaron al basal del estudio, así como las diferencias en el puntaje de depresión según tratamiento hipertensivo en la situación basal y a los 30 meses.

### 5.2 Lugar de estudio

El estudio de cohorte se realizó en tres regiones de Perú: Lima (Pampas de San Juan de Miraflores), la cual es una comunidad urbanizada en la costa; Puno, que corresponde a los Andes a 3.825 metros sobre el nivel del mar e incluye sitios urbanos como rurales; y Tumbes, que corresponde a una comunidad semiurbana en la costa norte del Perú.

### 5.3 Población y muestra

En el estudio original se incluyó a los participantes con edades de 35 años a más, residentes habituales de su localidad ( $\geq 6$  meses), y que debían comprender y dar su consentimiento sobre todos los procedimientos. Se excluyó a las participantes en gestación, a quienes no eran capaces de dar su consentimiento o comprender los procedimientos, o sufrían de alguna discapacidad física que dificultaran la evaluación antropométrica, la presión arterial o si tenían tuberculosis pulmonar (debido a que el estudio original debía realizar espirometría). Solo se incluyó en el proceso a un participante por hogar.

Para el presente trabajo solo se incluyó individuos de 35 años a más, que presentaron diagnóstico de hipertensión al basal con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg o

presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, con autorreporte de diagnóstico previo y con o sin tratamiento antihipertensivo. Se excluyó del análisis a los participantes con información incompleta en las variables de interés.

#### 5.4 Definición de Variables

**Variable dependiente:** Comprende la presencia de síntomas depresivos representados en puntaje usando la escala CES-D. El cual es un instrumento de autoinforme breve que mide la sintomatología depresiva,<sup>24</sup> de acuerdo a eventos que sucedieron en el último mes de manera individual o colectiva.<sup>25,26</sup> Cuenta con 20 ítems y cada ítem es calificado en una escala de cuatro puntos que van desde 0 (“rara vez o nada”) a 3 (“la mayor parte o todo el tiempo”), Los detalles de la escala pueden ser vistos en el Anexo 1. La puntuación total varía de 0 a 60 y una puntuación más alta indica un mayor riesgo de depresión. Una puntuación de 16 o más es compatible con la presencia de síntomas depresivos.<sup>25</sup>

Para el presente estudio se compara el puntaje obtenido de la CES-D en la primera evaluación y después de 30 meses, con tres potenciales resultados: aumento, disminución del puntaje basal de depresión, o que el puntaje de depresión basal no varíe al cabo de los 30 meses.

**Variable independiente:** Como variable independiente se considera a los grupos formados según manejo antihipertensivo. Así, los participantes fueron divididos de acuerdo a la hipótesis de que ciertos medicamentos tendrían propiedades antidepresivas: tratamiento con BRAs, otros medicamentos (IECAs, BBs, BCCs, diuréticos) y participantes sin tratamiento.

**Covariables:** Se consideraron variables adicionales con fines descriptivos o como potenciales confusores de la asociación de interés. Entre las covariables que se usaron están, la edad (como variable numérica), sexo (varón vs. mujer), nivel educativo (primaria o menor, secundaria o superior), y nivel socioeconómico basado en un índice de bienestar y luego dividido en terciles (bajo, medio, alto). Asimismo, se incluyó el tiempo de diagnóstico de hipertensión (<1 año vs.  $\geq 1$  año), y algunas variables conductuales como el consumo de alcohol, de acuerdo a la prueba de identificación de

trastornos de uso del alcohol o AUDIT, y categorizado en peligrosos vs. no peligrosos, y el antecedente de consumo de tabaco (nunca ha fumado vs. fumador)

## 5.5 Procedimientos y Técnicas

El personal encargado de realizar el trabajo de campo fue capacitado en cursos que incluían módulos de selección de participantes, protección, ética, procedimientos de consentimiento informado, entrevistas y codificación. El equipo formado por 30 entrevistadores de campo (10 por sitio) además de un coordinador para cada sitio de estudio, fueron capacitados y recibieron una copia del Manual del Entrevistador.<sup>27</sup> Los participantes respondieron el cuestionario y se recopiló la información referente a edad, sexo, consumo de alcohol, síntomas cardiovasculares detallados en la examinación clínica, que midió la presión arterial sistólica y diastólica por triplicado mediante un monitor automático OMRON HEM-780.<sup>27</sup>

## 5.6 Análisis Estadístico

Se realizó mediante métodos estadísticos aplicando el software Stata/SE versión 17.0 (StataCorp LP, College Station TX, USA). Inicialmente, se realizó la descripción de la población de estudio. Las variables categóricas se describieron usando frecuencias absolutas y proporciones, mientras que para las numéricas se usó medias y desviación estándar (o medianas según el caso).

Comparamos las características de la muestra según el tipo de medicamento antihipertensivo reportado al basal. Para evaluar si había diferencias significativas entre los grupos utilizamos las pruebas de Chi-cuadrado para las variables categóricas, y la prueba de ANOVA para las variables numéricas. También comparamos la diferencia promedio del cuestionario CES-D al basal, al final del seguimiento, y la diferencia entre el final y el basal, según cada una de las características de la muestra. Se utilizó la prueba de T de Student para comparar entre dos grupos y la prueba de ANOVA para comparar entre más de dos grupos.

Finalmente, creamos modelos de regresión lineal bivariante y multivariante, con varianza robusta, para evaluar la asociación entre el tipo de antihipertensivo utilizado y la diferencia en el cuestionario CES-D (basal-final). El modelo multivariante se ajustó por



potenciales confusores que fueron identificadas mediante un diagrama causal (Ver Figura 1).

Variable de interés (Y) en función de una única variable (X).

(X) = variable independiente – uso de antihipertensivos

(Y) = variable dependiente – síntoma depresivo como puntaje CES-D

## 5.7 Consideraciones éticas

El Estudio de Cohorte CRONICAS fue aprobado por los Comités Institucionales de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Asociación Benéfica PRISMA en Lima, Perú, y de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad John Hopkins en Baltimore, EE.UU.<sup>23</sup>

El Estudio de Cohorte CRONICAS, que cuenta con el código de aprobación SIDISI 55569 emitido el 2010, aseguró proporcionar el consentimiento informado a sus participantes de forma verbal, no fue de manera escrita debido a las altas tasas de analfabetismo en las zonas rurales.<sup>23</sup> De acuerdo al Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI), en el presente proyecto de tesis se tendrá acceso a códigos, mas no se podrá identificar a los participantes con el fin de cumplir con las responsabilidades éticas. La aprobación del CIEI al presente proyecto de tesis permitió su ejecución.

## VI Resultados

### 6.1 Características generales

La muestra de personas con diagnóstico de hipertensión arterial evaluada en el estudio primario fue de 657 personas, de las cuales 134 no realizaron la evaluación de seguimiento y tres tuvieron datos faltantes en las variables de interés por lo que no se incluyeron en el análisis (Figura 1). El 52,9% fue de sexo masculino, y la edad promedio fue de  $56,7 \pm 11,8$  años. El 40,1% tuvo únicamente educación primaria o menor.

En promedio, los pacientes habían recibido el diagnóstico de hipertensión hace  $4,2 \pm 6,1$  años. Casi la mitad de los participantes (46,5%) reportaron no tomar ningún tratamiento, el 8,1% tomaba BRA y el 45,4% otro tipo de antihipertensivo.

La puntuación promedio del CES-D al inicio del estudio fue de  $14,1 \pm 8,8$  puntos y al final del seguimiento de  $14,1 \pm 9,8$  puntos. Al calcular la diferencia entre la puntuación CES-D inicial y final, la puntuación del CES-D final fue muy similar del CES-D inicial (diferencia promedio  $0,0 \pm 9,3$  puntos). La prevalencia de depresión en la evaluación basal fue de 39,8%, y al final del seguimiento de 37,9%.

## 6.2 Tratamiento antihipertensivo según características de la muestra

El no tomar antihipertensivos fue 10,0% más frecuente entre los participantes de sexo masculino a comparación del sexo femenino ( $p=0,040$ ). Aquellos participantes que reportaron no tomar antihipertensivos fueron más jóvenes que aquellos que sí los tomaban ( $p<0,001$ ). La proporción que no consumía antihipertensivos incrementó a mayor nivel educativo ( $p=0,001$ ). Los que usaban antihipertensivos tuvieron mayor tiempo de enfermedad en comparación con aquellos que no tomaban medicación ( $p<0,001$ , ver Tabla 1).

## 6.3 Nivel de depresión según características de la muestra

En la evaluación inicial y de seguimiento, el puntaje del CES-D fue mayor en las participantes de sexo femenino a comparación de aquellos de sexo masculino ( $p<0,001$ ). El puntaje del CES-D al inicio del estudio disminuyó conforme el nivel socioeconómico se incrementó ( $p=0,024$ ). Aquellos que tomaron BRA tuvieron una disminución de 2,9 puntos en promedio en el cuestionario CES-D durante seguimiento, esta diferencia fue mayor que entre aquellos que tomaban ningún antihipertensivo (incrementó 0,6 puntos) y aquellos que tomaban otros (disminuyó solo 0,2 puntos) ( $p=0,073$ ) (Tabla 2).

## 6.4 Asociación entre el tipo de antihipertensivo y depresión

En el análisis de regresión simple, aquellos participantes que tomaban BRA tuvieron una diferencia de la puntuación promedio CES-D de 3,90 puntos menos (Coeficiente -3,90; IC 95% -6,79 a -1,02;  $p=0,008$ ) a comparación de aquellos que no tomaban ningún medicamento antihipertensivo. Al ajustar por potenciales confusores, la asociación se mantuvo de similar magnitud (Coeficiente -3,73; IC 95% -6,53 a -0,92;  $p=0,009$ ) (Tabla 3). En el mismo modelo, aquellos que tomaban alguna otra medicación no mostraron

asociación con la diferencia en el CES-D a comparación de no tomar ningún antihipertensivo.

## VII Discusión

### 7.1 Hallazgos principales

Este estudio evaluó el efecto del uso de BRA en el nivel de depresión utilizando un diseño longitudinal en una población de participantes hipertensos en Perú. El uso de BRA estuvo asociado significativamente con una disminución del puntaje en la escala de depresión (CES-D) durante el seguimiento a 30 meses en comparación con los otros medicamentos antihipertensivos.

### 7.2 Comparación con otros estudios

En otros estudios de cohortes<sup>4,28,29</sup> se ha observado que los antihipertensivos podrían tener efectos en la depresión. El estudio de Boal (2016)<sup>28</sup> encontró que, en pacientes hospitalarios en Escocia, que tomaban BRAs presentaban menos incidencias de depresión.<sup>29</sup> El estudio de Cao (2019)<sup>4</sup> también encontró resultados similares en una población de adultos jubilados en Beijin. Los pacientes que usaban BRAs, BCCs, y diuréticos tuvieron una menor incidencia de depresión a comparación de aquellos que tomaban BBs y IECAS.

El efecto de los BRAs en la depresión se puede explicar por su efecto modulador de los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) unido a su receptor quinasa B asociado con la tropomiosina (TrkB). Gracias a un estudio realizado en ratas Wistar macho y ratones hembra, se sabe que el losartán (medicamento de tipo BRA) inhibe el receptor AT1<sup>30</sup> promoviendo la unión de angiotensina II al receptor AT2 lo que facilita el acoplamiento de TrkB a la quinasa FYN de la familia SRC desencadenando finalmente la transactivación de TrkB<sup>31</sup>, que permite una mayor unión del BDNF (Figura 3) en el hipocampo y la corteza prefrontal medial ventral.<sup>33,34</sup> La unión BDNF-TrkB lleva a aumentar la plasticidad sináptica y promueve neurogénesis especialmente en el hipocampo regulada por la proteína de unión al elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico (CREB)<sup>34</sup>, lleva a efectos antidepresivos.<sup>33,35</sup>

### 7.3 Otros resultados de relevancia

De otro lado, encontramos que el tipo de antihipertensivo utilizado varió de acuerdo al sexo y al nivel socioeconómico. En relación al sexo, encontramos que las mujeres tuvieron mayores síntomas depresivos que los varones. Esto concuerda con un estudio previo en una cohorte de adultos jubilados en Beijín, donde se encontró que las mujeres hipertensas son las que tienen más predisposición a sufrir depresión.<sup>4</sup>

Por otra parte, observamos en la evaluación inicial que un mayor nivel socioeconómico se asoció a menores síntomas depresivos. Tal como indica un estudio en China, donde la depresión y su interacción con el nivel socioeconómico sugirieron que se asociaban inversamente.<sup>36</sup>

### 7.4 Relevancia en salud pública

Los trastornos mentales, como la depresión, son causa de morbilidad, lo cual tiene impacto en la salud, también a nivel social y económico. La depresión puede ocurrir en diversas etapas de la vida. Por eso su diagnóstico debe ser atendido, ya que a veces no se toma en cuenta, sin embargo, los fármacos, como los usados para tratar la hipertensión, podrían tener efectos negativos en la salud mental, pero hasta el momento hay poca evidencia. Nuestros hallazgos son relevantes porque hemos identificado una potencial medicación protectora ante el diagnóstico de depresión en pacientes hipertensos. Si se confirma, a los pacientes con hipertensión y depresión se les preferiría recetar BRAs.

### 7.5 Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene algunas fortalezas que deben resaltarse. El diseño longitudinal nos permite asegurar que el uso de antihipertensivos sucedió antes de la primera evaluación de los cambios en el puntaje de depresión. Además, el desenlace fue la diferencia durante el seguimiento, no fue una sola medición. También realizamos un análisis multivariable basado en un diagrama causal. Esto nos ha permitido disminuir el sesgo de confusión, propio de un estudio observacional. Finalmente, la selección de la muestra de donde se tomaron los casos de hipertensión se realizó de forma probabilística lo que nos da una representatividad de las poblaciones objetivo.

Los resultados de este estudio deben de considerar algunas limitaciones. Primero, es un análisis de base de datos secundaria, por esta razón no se incluyeron algunas covariables dentro del modelo multivariable, lo que podría generar confusión residual. Segundo, la depresión se evaluó mediante un cuestionario, que puede llevar a sesgo de información al no ser la prueba dorada para el diagnóstico de depresión. Sin embargo, el cuestionario CES-D es bastante bueno porque es referente para estudios epidemiológicos. Tercero, solo se usó información al basal de la medicación antihipertensiva; no consideramos la exposición a tratamientos antihipertensivos previos a la inclusión del estudio, o si se produjo algún cambio en el tratamiento durante los 30 meses de seguimiento, o de las dosis y la adherencia al tratamiento no fue evaluado en este análisis. Finalmente, únicamente consideramos a los participantes que tomaban un solo tipo de antihipertensivo, por lo que el efecto de una terapia antihipertensiva múltiple no fue evaluado en este trabajo.

## 7.6 Conclusiones

Encontramos evidencia de que, al igual que en otras cohortes al nivel mundial, en la población peruana, el uso de BRA podría reducir el puntaje de la escala de depresión y, por tanto, tener un efecto protector frente a esta condición en pacientes hipertensos.

## 7.7 Recomendaciones

Es necesario que estos hallazgos sean confirmados por nuevos ensayos clínicos en donde se evalúen los antihipertensivos BRA en conjunto con la actividad antidepresiva.

Los ensayos en donde se evalúan los antihipertensivos BRA deberían contemplar la observación de su actividad antidepresiva, ya que impacta en la salud mental del paciente, y puede interferir con el desenlace principal.

## VIII Referencias

1. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y, Wang H. Prevalence of depression in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2015;94(31):1–6.

2. World Health Organization: WHO. Depresión. Who.int. World Health Organization: WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Hipertensión. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
4. Cao YY, Xiang X, Song J, Tian YH, Wang MY, Wang XW, et al. Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting: A retrospective cohort study. *J Affect Disord.* 2019;259(38):386–91.
5. Valladares-Garrido MJ, Soriano-Moreno AN, Rodrigo-Gallardo PK, Moncada-Mapelli E, Pacheco-Mendoza J, Toro-Huamanchumo CJ. Depression among Peruvian adults with hypertension and diabetes: Analysis of a national survey. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2020;14(2):141–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.02.001>
6. Vian J, Pereira C, Chavarria V, Köhler C, Stubbs B, Quevedo J, et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med.* 1 de agosto de 2017;15(1):144.
7. Collazos-Perdomo D, Ramirez-Ramos CF, Torres de Galvis MY, Correas-Orozco L, Ramirez-Mendez D, Castilla Agudelo GA, et al. Asociación entre depresión mayor e hipertensión arterial en una población colombiana. *Hipertensión y Riesgo Vascular.* 1 de octubre de 2020;37(4):162-8
8. Villarreal-Zegarra D, Bernabe-Ortiz A. Association between arterial hypertension and depressive symptoms: Results from population-based surveys in Peru. *Asia-Pacific Psychiatry.* 2020;12(2):1–7.
9. Demirtürk E, Hacıhasanoğlu Aşilar R. The effect of depression on adherence to antihypertensive medications in elderly individuals with hypertension. *J Vasc Nurs.* 2018;36(3):129–39.
10. Agustini B, Mohebbi M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC, et al. The association of antihypertensive use and depressive symptoms in a large older

population with hypertension living in Australia and the United States: a cross-sectional study. *J Hum Hypertens*. noviembre de 2020;34(11):787-94.

11. Zill, P., Baghai, T.C., Schule, C., Born, C., Frustuck, C., Buttner, A., Eisenmenger, W., Varallo-Bedarida, G., Rupprecht, R., Moller, H.J., Bondy, B., 2012. DNA methylation analysis of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene in major depression. *PLoS ONE* 7, e40479.

12. Wang L, Liu Q, Sun D, Xie J, Lao D, Zhang L. Effects of Combination Treatment in Hypertensive Patients with Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of 27 Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 5 de marzo de 2022;18:197-211.

13. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive drugs and risk of depression: A nationwide population-based study. *Hypertension*. 2020;1263–79.

14. Li Y, Fan Y, Sun Y, Alolga RN, Xiao P, Ma G. Antihypertensive Drug Use and the Risk of Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2021 [citado 24 de julio de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.777987>

15. Tao SH, Ren XQ, Zhang LJ, Liu MY. Association between common cardiovascular drugs and depression. *Chin Med J (Engl)*. 20 de noviembre de 2021;134(22):2656-65.

16. Rathmann W, Haastert B, Roseman JM, Giani G. Cardiovascular drug prescriptions and risk of depression in diabetic patients. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:1103–1109. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00082-7.

17. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens* 2012;30:842–51

18. Ruiz-Alejos A, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Prevalence and incidence of arterial hypertension in Peru: a systematic review and meta-analysis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. diciembre de 2021;38(4):521-9.

19. Caycho-Rodríguez T, Barboza-Palomino M, Carranza Esteban RF. Prevalencia de depresión en una muestra de adultos mayores peruanos no institucionalizados. *Enfermería Clínica*. 1 de enero de 2019;29(1):58-9.
20. Fontana V, Luizon MR, Sandrim VC. An update on the pharmacogenetics of treating hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(5):283–91.
21. Song X, Zhang Z, Zhang R, Wang M, Lin D, Li T, et al. Predictive markers of depression in hypertension. *Med (United States)*. 2018 Aug 1;97(32):e11768. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-201808100-00022>. doi:10.1097/md.00000000000011768
22. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573–80.
23. Zavala-Loayza JA, Benziger CP, Cárdenas MK, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A, Gilman RH, et al. Characteristics Associated with Antihypertensive Treatment and Blood Pressure Control A Population-Based Follow-Up Study in Peru. *Glob Heart*. 2016;11(1):109–19.
24. Roadolff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385–401
25. Jiang L, Wang Y, Zhang Y, Li R, Wu H, Li C, et al. The reliability and validity of the Center for epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) for Chinese university students. *Front Psychiatry*. 2019;10(MAY):1–12.
26. Fuentealba RG, Bravo CA, Urrutia CM. Normas y punto de corte para la escala de depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población juvenil chilena. *Ter Psicológica* [Internet]. 2004;22(2):145–56. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=78522205>
27. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Smeeth L, Gilman RH, Checkley W, Casas JP, et al. Addressing geographical variation in the progression of non-communicable diseases in Peru: The CRONICAS cohort study protocol. *BMJ Open*. 2012;2(1):1–8



28. Boal, A.H., Smith, D.J., McCallum, L., Muir, S., Touyz, R.M., Dominiczak, A.F., Padmanabhan, S., 2016. Monotherapy with major antihypertensive drug classes and risk of hospital admissions for mood disorders. *Hypertension* 68, 1132–1138.
29. Fan, M., Cao, T., Feng, Y., Su, M., Lin, J., Ran, M.S., Fang, D.Z., 2018. D allele of insertion/ deletion polymorphism at angiotensin-converting enzyme gene is associated with reduced prevalence and severity of depression among Chinese adolescents at early stage after Wenchuan earthquake. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 22, 136–142.
30. Guimond, M.O., Gallo-Payet, N., 2012. The angiotensin II type 2 receptor in brain functions: an update. *Int. J. Hypertens.* 2012, 351758.
31. Chrissobolis S, Luu AN, Waldschmidt RA, Yoakum ME, D’Souza MS. Targeting the renin angiotensin system for the treatment of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;199:173063. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173063>
32. Carnovale C, Perrotta C, Baldelli S, Cattaneo D, Montrasio C, Barbieri SS, Pompilio G, Vantaggiato C, Clementi E, Pozzi M. Antihypertensive drugs and brain function: mechanisms underlying therapeutically beneficial and harmful neuropsychiatric effects. *Cardiovasc Res.* 2023 May 2;119(3):647-667. doi: 10.1093/cvr/cvac110.
33. Gong S, Deng F. Renin-angiotensin system: The underlying mechanisms and promising therapeutical target for depression and anxiety. *Front Immunol.* 2023 Jan 24;13:1053136. doi: 10.3389/fimmu.2022.1053136.
34. Diniz CRAF, Casarotto PC, Fred SM, Biojone C, Castrén E, Joca SRL. Antidepressant-like effect of losartan involves TRKB transactivation from angiotensin receptor type 2 (AGTR2) and recruitment of FYN. *Neuropharmacology.* 2018 Jun 1;135:163–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390818301187>. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.011>
35. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 19;19(11):3650. doi: 10.3390/ijms19113650.

36. Liu Y, Liu Z, Liang R, Luo Y. The association between community-level socioeconomic status and depressive symptoms among middle-aged and older adults in China. *BMC Psychiatry*. 2022 Apr 28;22(1):297. doi: 10.1186/s12888-022-03937-9.

## TABLAS

**Tabla 1. Características de los participantes según tipo de fármaco antihipertensivo utilizado**

Características	Tipo de antihipertensivo			Valor p
	Ninguno, N = 242	BRA, N = 42	Otros, N = 236	
Sexo				0,040
Femenino	141 (42,9%)	32 (9,7%)	156 (47,4%)	
Masculino	101 (52,9%)	10 (5,2%)	80 (41,9%)	
Edad, mediana (rangos intercuartílicos)	56,7 (11,8)	64,2 (12,6)	64,2 (11,6)	<0,001
Nivel socioeconómico				0,942
Bajo	62 (44,3%)	13 (9,3%)	65 (46,4%)	
Medio	83 (46,6%)	13 (7,3%)	82 (46,1%)	
Alto	97 (48,0%)	16 (7,9%)	89 (44,1%)	
Nivel educativo				0,001
Primaria o menor	114 (40,1%)	21 (7,4%)	149 (52,5%)	
Secundaria	70 (51,5%)	17 (12,5%)	49 (36,0%)	
Superior	58 (58,0%)	4 (4,0%)	38 (38,0%)	
Consumo de alcohol				0,125
Nunca	116 (41,6%)	24 (8,6%)	139 (49,8%)	
<=1 vez por mes	110 (51,2%)	17 (7,9%)	88 (40,9%)	
2 o más veces por mes	16 (61,5%)	1 (3,8%)	9 (34,6%)	
Fumador				0,292
Nunca ha fumado	130 (44,7%)	28 (9,6%)	133 (45,7%)	
Fumador	112 (48,9%)	14 (6,1%)	103 (45,0%)	
Años desde diagnóstico de hipertensión	4,2 (6,1)	8,0 (8,0)	7,5 (10,2)	<0,001

\*Valor p calculado con la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas y con la prueba de ANOVA para las variables numéricas.

**Tabla 2. Promedio de la puntuación CES-D según las características de la muestra**

Características	CES-D Basal	Valor p	CES-D Final	Valor p	Diferencia CES-D Basal-Final	Valor p
	Media (Desviación estándar)		Media (Desviación estándar)		Media (Desviación estándar)	
Sexo						
Femenino	15,7 (8,9)	<b>&lt;0,001</b>	15,9 (10,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,2 (9,7)	0,482
Masculino	11,4 (7,9)		11,0 (8,6)		-0,4 (8,7)	
Nivel socioeconómico		<b>0,024</b>		0,527		0,349
Bajo	15,3 (9,2)		14,5 (9,5)		-0,9 (9,7)	
Medio	14,6 (8,6)		14,5 (9,9)		-0,2 (9,8)	
Alto	12,9 (8,5)		13,5 (9,8)		0,6 (8,6)	
Nivel educativo		0,595		0,837		0,289
Primaria o menor	14,3 (9,1)		14,0 (9,4)		-0,2 (9,5)	
Secundaria	14,4 (8,2)		13,8 (9,8)		-0,6 (8,7)	
Superior	13,3 (8,7)		14,6 (10,8)		1,2 (9,6)	
Consumo de alcohol		0,386		0,142		0,6722
Nunca	14,0 (8,9)		14,2 (9,3)		0,1 (9,3)	
<=1 vez por mes	14,5 (8,8)		14,4 (10,5)		-0,1 (9,6)	
2 o más veces por mes	12,0 (7,3)		10,4 (7,8)		-1,6 (7,5)	
Fumador		<b>0,010</b>		<b>0,100</b>		0,481
Nunca ha fumado	15,0 (8,5)		14,7 (9,7)		-0,3 (9,9)	
Fumador	13,0 (9,0)		13,3 (9,8)		0,3 (8,6)	
Tratamiento antihipertensivo		<b>0,005</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,073</b>
Ninguno	15,2 (9,0)		15,8 (9,8)		0,6 (9,8)	
BRA	15,5 (9,8)		12,6 (10,9)		-2,9 (8,5)	
Otros	12,8 (8,2)		12,6 (9,3)		-0,2 (8,9)	

DE: Desviación estándar

Valor p calculado con la prueba de T de Student para las variables categóricas dicotómicas y con la prueba de ANOVA para las variables categóricas politómicas.

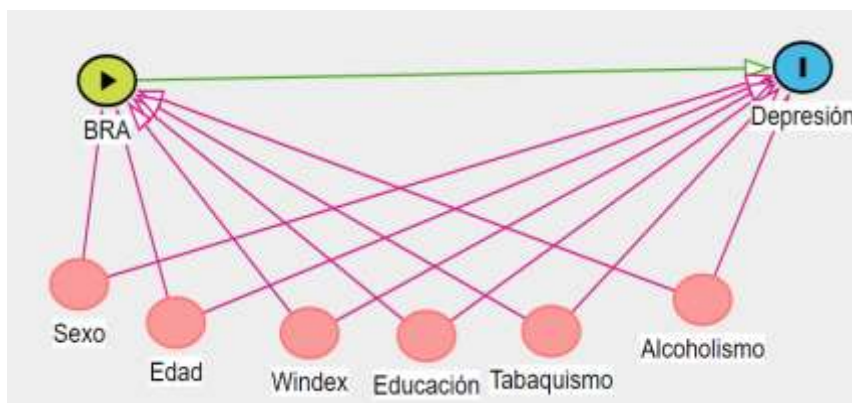
**Tabla 3. Análisis de regresión lineal con varianza robusta bivariante y multivariable entre la asociación del tipo de fármaco antihipertensivo y la puntuación CES-D**

Tipo de antihipertensivo	Análisis bivariante			Análisis multivariable		
	Coefficiente	IC 95%	Valor p	Coefficiente	IC 95%	Valor p
Ninguno	ref.			ref.		
BRA	-3,53	-6,37 – -0,69	<b>0,015</b>	<b>-3,29</b>	-6,03 – -0,55	<b>0,019</b>
Otros	-0,80	-2,49 – 0,88	0,350	-0,77	-2,58 – 1,04	0,405

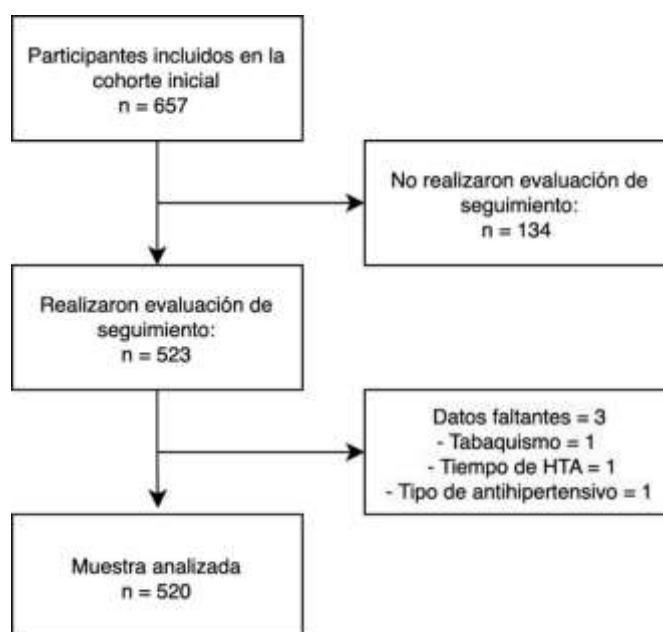
\*Análisis multivariable ajustado por las variables sexo, edad, nivel socioeconómico, nivel educativo, tabaquismo y alcoholismo.

## FIGURAS

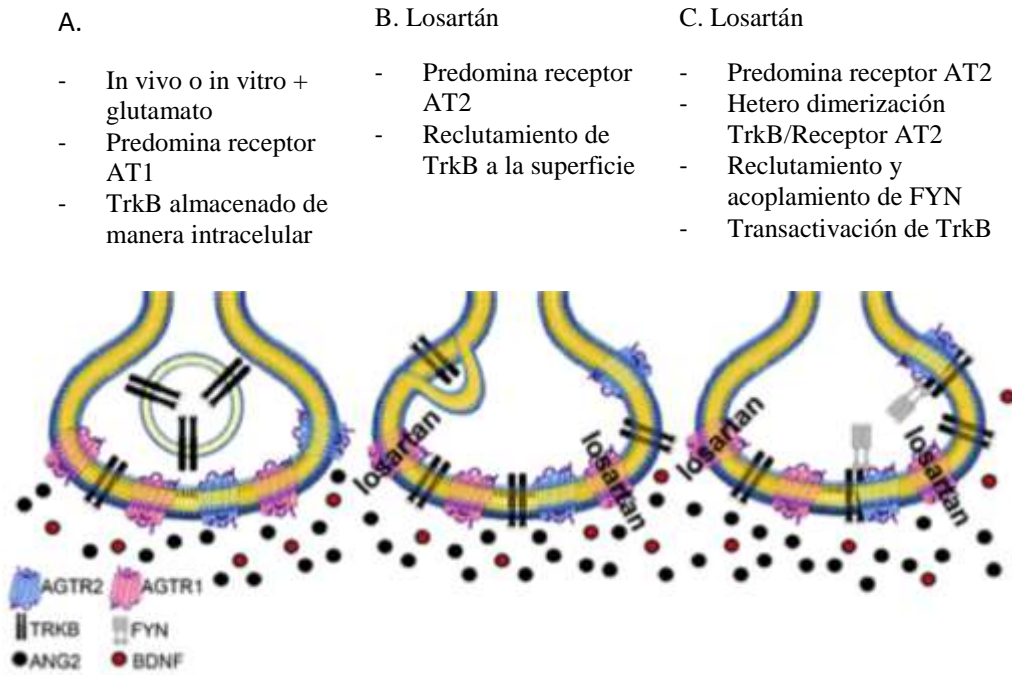
**Figura 1. Diagrama causal de la asociación entre el uso de bloqueadores del receptor de la angiotensina y la depresión**



**Figura 2. Flujograma de selección de participantes**



**Figura 3. Efecto antidepressivo de losartán dependiente de TrkB. Modificado de Diniz et al, 2018<sup>34</sup>.** En condiciones normales (A) Los niveles de expresión de receptor AT1 son altos a comparación del receptor AT2 en la corteza prefrontal, lo que hace que TrkB se mantenga fuera de la superficie celular. Al uso del losartán (B) se bloquea el receptor AT1, se activa el receptor AT2, se observa (C) que los niveles de TrkB aumentan en la superficie y favorece el acoplamiento a FYN.



**ANEXO 1. Cuestionario CES-D**

<b>Sección 5: Formato de Salud Mental (MHF)</b>	
<b>Instrucciones:</b> Lea las frases que describen como pudo haberse sentido o comportado. Por favor, marque el número que representa con qué frecuencia se ha sentido de esta manera, durante la última semana.	
<b>Respuestas potenciales:</b>	
1 = Rara vez o ninguna vez (menos de 1 día),	
2 = Alguna vez o pocas veces (1 - 2 días),	
3 = Ocasionalmente o una buena parte del tiempo (3 - 4 días),	
4 = La mayor parte del tiempo o todo el tiempo (5 - 7 días)	

<b>Módulo: Síntomas depresivos</b>		<b>Respues</b>	<b>Cód.</b>
1	Me molestaron cosas que usualmente no me molestan	<input type="checkbox"/>	
2	No me sentía con ganas de comer, tenía poco apetito	<input type="checkbox"/>	
3	Sentía que no podía quitarme la tristeza aún con la ayuda de mi familia o amigos	<input type="checkbox"/>	
4	Sentía que yo era tan bueno como cualquier otra persona	<input type="checkbox"/>	
5	Tenia dificultad en mantener mi mente en lo que estaba haciendo	<input type="checkbox"/>	
6	Me sentía deprimido	<input type="checkbox"/>	
7	Sentía que todo lo que hacía era con esfuerzo	<input type="checkbox"/>	
8	Me sentía optimista sobre el futuro	<input type="checkbox"/>	
9	Pensaba que mi vida había sido un fracaso	<input type="checkbox"/>	
10	Sentía miedo	<input type="checkbox"/>	
11	Mi sueño era inquieto o intranquilo	<input type="checkbox"/>	
12	Estaba contento	<input type="checkbox"/>	
13	Hablaba menos de lo usual	<input type="checkbox"/>	
14	Me sentí solo	<input type="checkbox"/>	
15	La gente me parecía amistosa	<input type="checkbox"/>	
16	Disfrutaba la vida	<input type="checkbox"/>	
17	Pasaba ratos llorando	<input type="checkbox"/>	
18	Me sentía triste	<input type="checkbox"/>	
19	Sentía que le caía mal a la gente	<input type="checkbox"/>	
20	No tenía ganas de hacer nada	<input type="checkbox"/>	

<b>Durante las últimas 4 semanas, te has sentido de la siguiente forma:</b>		<b>Cód.</b>
1 = Nunca, 2 = Ocasionalmente, 3 = Algunas veces, 4 = A menudo, 5 = Muchas veces, 6 = Todo el tiempo		
21	Calmado(a) o relajado(a)	<input type="checkbox"/>
22	Lleno(a) de energía	<input type="checkbox"/>
23	Desmoralizado o deprimido	<input type="checkbox"/>
24	Cuanto del tiempo, sus problemas físicos o emocionales han interferido con sus actividades sociales como visitar amigos, familiares o salir	<input type="checkbox"/>