



**Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Farmacia
Programa de Magister en Bioquímica Clínica e Inmunología**

**ESTIMACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS
CON SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y/O ESTRÉS ACADÉMICO**

Tesis para optar al grado de Magister en Bioquímica Clínica e Inmunología

ALEJANDRA ANDREA GUZMÁN CASTILLO

**Profesor Guía: Dra. Liliana Lamperti Fernández
Dpto. de Bioquímica Clínica e Inmunología
Facultad de Farmacia
Universidad de Concepción**

CONCEPCIÓN – CHILE 2016



Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Farmacia
Programa de Magister en Bioquímica Clínica e Inmunología

**ESTIMACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS
CON SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y/O ESTRÉS ACADÉMICO**

Tesis para optar al grado de Magister en Bioquímica Clínica e Inmunología

ALEJANDRA ANDREA GUZMÁN CASTILLO

FINANCIAMIENTO

Proyecto VRID Asociativo 213.083.027-1.0 de la Universidad de Concepción
Proyecto Financiamiento de Tesis CD UCO 1201

“No hay cambio en la mente ni en el alma que no se refleje en el cuerpo; ni cambio en el cuerpo que no se refleje en la psique”



Aristóteles

AGRADECIMIENTOS

En este sinuoso camino emprendido quiero agradecer a quienes me entregaron, en esta vida u otra, su conocimiento, tiempo y respeto, contribuyendo tanto a la realización de esta tesis, como a mi crecimiento personal.

A mi familia, a mi compañero, amigos, colegas y profesores.



TABLA DE CONTENIDOS

INDICE DE TABLAS	VII
INDICE DE FIGURAS	VIII
ABREVIATURAS.....	IX
RESUMEN	X
SUMMARY	XII
INTRODUCCIÓN.....	1
Trastornos depresivos.....	1
Definición y Clasificación	1
Epidemiología	2
Diagnóstico	3
Depresión y Enfermedad Cardiovascular (ECV).....	4
Estrés.....	6
Estrés académico.....	7
Medición del estrés Académico	8
Estrés académico y Enfermedad Cardiovascular.....	8
Enfermedad Cardiovascular	15
HIPÓTESIS DE TRABAJO	20
OBJETIVOS	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos.....	20
MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
Materiales.....	21
Metodología	21
Tipo de estudio y diseño de la investigación.....	21
Participantes.....	21
Criterios de Inclusión.....	21
Criterios de Exclusión	21
Aspectos éticos del estudio.....	22
Clasificación de los participantes del proyecto VRID asociativo 213.083.027-1.0 según criterios de inclusión para su selección en este estudio.	22

Evaluación del nivel de sintomatología depresiva y estrés académico según instrumentos de evaluación psicológica.....	22
Sintomatología Depresiva	23
Determinación de parámetros bioquímicos	24
Determinación de Biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación celular	24
Estimación del riesgo cardiovascular	25
Categorización de Variables	27
RESULTADOS	28
Descripción del grupo en estudio.....	28
Análisis Factorial exploratorio y determinación de confiabilidad de inventario SISCO del estrés académico	29
Fuente: elaboración propia	39
Evaluación de Estrés Académico	40
Evaluación de nivel de sintomatología depresiva	41
Cuantificación de parámetros antropométricos y biomarcadores clásicos de riesgo cardiovascular.....	41
Cuantificación biomarcadores no clásicos de riesgo cardiovascular	44
Estimación de riesgo cardiovascular considerando factores clásicos y no clásicos.	44
DISCUSIÓN.....	49
Análisis de confiabilidad y análisis factorial exploratorio de la encuesta SISCO del estrés académico	49
Presencia de estrés académico y sintomatología depresiva.....	52
Factores clásicos de riesgo cardiovascular según presencia de sintomatología depresiva y estrés académico.....	53
Factores no clásicos de riesgo cardiovascular según presencia de sintomatología depresiva y estrés académico.....	54
Estimación de RCV y su asociación con sintomatología depresiva y estrés académico	56
CONCLUSIÓN	59
REFERENCIAS.....	61
ANEXOS	79
Anexo 1: Consentimientos informados	79
Anexo 2: Ficha de datos generales	81
Anexo 3: Inventario SISCO de estrés académico.....	82
Anexo 4: Inventario de Depresión de Beck	84
Anexo 5: Calculo del RCV Clásico.....	86

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para Depresión	1
Tabla 2. Clasificación de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos.....	17
Tabla 3. Categorización de variables.....	27
Tabla 4. Descripción de Participantes.....	28
Tabla 5. Matriz de configuración de las dimensiones del Inventario SISCO de estrés académico ...	34
Tabla 6. Correlación de Pearson entre las dimensiones del Inventario SISCO de estrés académico	36
Tabla 7. Matriz de configuración resultante del análisis factorial de segundo orden.....	38
Tabla 8. Estadísticos descriptivos de los puntajes totales de cada dimensión del Inventario SISCO de estrés académico.....	39
Tabla 9. Puntaje en Inventario SISCO del estrés académico según sexo	40
Tabla 10. Clasificación de nivel de Estrés Académico según sexo	40
Tabla 11. Puntaje en Inventario de Depresión de Beck II según sexo	41
Tabla 12. Clasificación de nivel sintomatología depresiva según sexo.....	41
Tabla 13. Marcadores de RCV en población general según presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa y de estrés académico	42
Tabla 14. Marcadores de RCV en mujeres según presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa y de estrés académico	43
Tabla 15. Marcadores de RCV en hombres según presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa y de estrés académico	43
Tabla 16. Factores de RCV no clásicos según sexo	45
Tabla 17. Factores de RCV no clásicos alterados según sexo	45

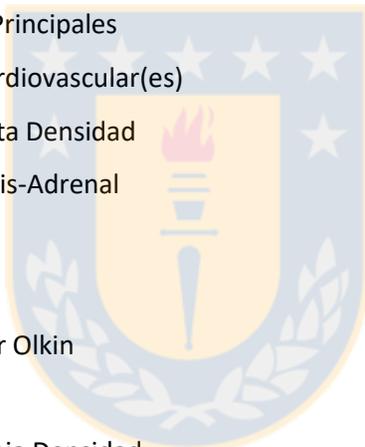
INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vias Monoaminérgicas	13
Figura 2. Gráfico de sedimentación y Scree test de análisis paralelo de Horn para las dimensiones de Estresores y Somatización.....	31
Figura 3. Gráfico sedimentación y Scree test análisis paralelo de Horn para dimensión Afrontamiento.....	33
Figura 4. Análisis Factorial de segundo orden	37
Figura 5. Nivel de Riesgo Cardiovascular	46
Figura 6. Presencia de sintomatología depresiva y estrés académico por nivel de RCV Global.....	47
Figura 7. Presencia de sintomatología depresiva y estrés académico por nivel de RCV Global Modificado	48



ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormona Corticotropina
AFE	Análisis Factorial Exploratorio
AHA	American Heart Association
AVISA	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
BDI-II	Inventario de Depresión de Beck - Segunda versión
CC	Circunferencia de Cintura
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades - Décima versión
CRH	Hormona Liberadora de Corticotropina
CV	Cardiovascular
DSM V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastorno Mentales V versión
EAP	Extracción de Ejes Principales
ECV	Enfermedad(es) Cardiovascular(es)
HDL	Lipoproteínas de alta Densidad
HHA	Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal
IL-1	Interleuquina 1
IL-6	Interleuquina 6
KMO	Prueba Kaise Meyer Olkin
LC	Locus coeruleus
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
MINSAL	Ministerio de Salud
NR	Núcleos de Rafe
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCRus	Proteína C Reactiva ultrasensible
PSCV	Programa de Salud Cardiovascular
RCV	Riesgo Cardiovascular
sICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular soluble tipo 1
SNC	Sistema Nervioso Central
sVCAM-1	Molécula de Adhesión de Célula Vasculat soluble tipo 1
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa



RESUMEN

El término “estrés”, fue descrito originalmente como una respuesta neuroendocrina, inmunológica y conductual del organismo a cualquier demanda que se le imponga, y que surge como producto de una interpretación de amenaza o peligro. El factor gatillante de esta respuesta recibe el nombre de *estresor*, y según su duración, dará origen a una respuesta de estrés agudo o crónico. Cuando el agente estresor se origina en el contexto de un proceso educativo, es frecuente referirse a los mecanismos de adaptación del individuo en términos de estrés académico.

La relación entre el estrés crónico (ej. estrés académico) y el desarrollo de patologías como la depresión, ha sido ampliamente descrita. La hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-Adrenal (HHA), disfunción en las vías centrales de las monoaminas y aumento de citoquinas proinflamatorias, se han postulado como fenómenos que podrían conducir al desarrollo y severidad de los síntomas clásicos del trastorno depresivo, tales como anhedonia, alteración del sueño y/o del apetito, sentimientos de culpa, etc.

Los mecanismos fisiológicos de estrés crónico y depresión, son muy similares y se ha descrito que comparten su relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV).

Las ECV corresponden a un grupo de patologías heterogéneas que afectan tanto al corazón como a los vasos sanguíneos. Actualmente, son la primera causa de muerte a nivel mundial, es por ello que el objetivo de las entidades de salud está orientado a identificar y/o modificar factores de riesgo de la ECV en la población. Por esto, es que la estimación de riesgo cardiovascular (RCV), que clasifica a los individuos en niveles de riesgo de desarrollar una ECV dentro de los próximos 10 años, a través de *factores de RCV clásicos* ha permitido identificar individuos adultos en los que es necesario intervenir. Sin embargo, dicha estrategia no ha tenido el impacto necesario para disminuir de manera considerable este tipo de patologías, por lo que la idea de estudiar otro tipo de factores que puedan influir en edades más tempranas en el desarrollo de ECV podría ser relevante.

En base a lo anterior, resulta pertinente preguntarse, si el estrés académico y la depresión son factores que aumenten el RCV en individuos jóvenes, considerando para su estimación, factores de RCV clásicos y no clásicos. Por lo que en el contexto del desarrollo de esta tesis, se planteó como objetivo: determinar la relación entre el RCV y, altos niveles de sintomatología depresiva y/o de estrés académico en estudiantes de la facultad de medicina de la Universidad de Concepción. Para ello se diseñó un estudio no experimental de corte transversal en una población de 155 estudiantes (78,06% mujeres y 21,93% hombres), en los que se evaluó de forma conjunta: el nivel de sintomatología depresiva, a través del inventario de depresión de Beck (BDI-II); la presencia de

estrés académico, mediante el inventario SISCO el cual, adicionalmente fue evaluado en términos de su estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad; y finalmente, el nivel de RCV, para lo cual se determinaron parámetros antropométricos y bioquímicos de factores RCV clásicos y no clásicos.

Según lo anterior, la población presentó un 76,13% de estrés académico y un 20% de sintomatología depresiva clínicamente significativa, ambos fueron más prevalentes en mujeres que en hombres ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente). Como resultado de la medición de factores clásicos de RCV, se observó que la población en general presentó marcadores metabólicos normales. La presencia de síndrome metabólico fue de un 15,48%, y la de tabaquismo de un 18,06%. No hubo diferencias entre sujetos con o sin sintomatología depresiva y/o estrés académico. En cuanto a los factores de RCV no clásicos, la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) > 1 mg/L, fue más frecuente en mujeres que en hombres ($p < 0,05$). Tanto los niveles aumentados de Interleuquina 6 (IL-6) como de la molécula de adhesión intercelular soluble tipo 1 (sVCAM-1), presentaron homogeneidad en la población estudiada. Tampoco se encontró diferencias entre sujetos con o sin sintomatología depresiva y/o estrés académico.

Al estimar el RCV, el de tipo clásico estratificó al 100% de la población en un nivel de riesgo bajo; cuando se consideró la presencia de síndrome metabólico (RCV global) un 15,48% de estos fue clasificado en un nivel de riesgo moderado, y finalmente, al considerar algún factor de RCV no clásico alterado, un 46,45% y un 8,39% de la población resultó con un nivel de riesgo moderado y alto, respectivamente. En cuanto a la asociación entre nivel de RCV con la presencia de sintomatología depresiva, los resultados no arrojaron asociación entre las variables con ninguno de los tres tipos de RCV estimados. Para el caso del estrés académico, la asociación fue significativa ($p < 0,001$) solo cuando se estimó el RCV considerando factores de riesgo no clásicos, siendo los individuos *más estresados* los que presentan niveles de RCV moderado y alto.

Finalmente, en esta tesis se evidencia que el estrés académico está significativamente más presente en aquellos estudiantes con un mayor nivel de RCV, cuando se consideran para su estimación factores no clásicos. Lo anterior, no sucede en el caso de la sintomatología depresiva clínicamente significativa, sin embargo, el rol de esta en el desarrollo de ECV, no debe ser desestimada, al contrario, debido a la evidencia existente y a las recomendaciones de entidades como la American Heart association (AHA), la depresión debe ser considerada en la estimación de RCV en población joven, donde los factores de RCV clásicos están poco presentes, lo que contribuye a la subestimación del RCV, y dejándola fuera de políticas de intervención que permitan prevenir el desarrollo de ECV.

SUMMARY

The term "stress" was originally described as a neuroendocrine, immunological and behavioral response of the organism to any claim it faces, and which arises as the product of a threat or danger interpretation. The triggering factor of this response is called a "stressor", and depending on its duration, causes an acute or chronic stress response. When the stressor originates in the context of an educational process, it is frequent to refer to the mechanisms of individual adaptation in terms of academic stress.

The relation between chronic stress (eg academic stress) and the development of pathologies such as depression has been widely described. hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, dysfunction in the central pathways of monoamines and increase of proinflammatory cytokines, have been postulated as phenomena that could lead to the development and severity of classic symptoms of depressive disorder, such as anhedonia, sleep and/or appetite alterations, feelings of guilt, etc.

The physiological mechanisms of chronic stress and depression are very similar and have been described to share their relationship to the development of cardiovascular disease (CVD).

CVDs correspond to a group of heterogeneous pathologies that affect both the heart and blood vessels. At present, they are the first cause of death worldwide, consequently the objective of the health entities is oriented to identify and/or modify CVD risk factors in the population. Therefore, the calculation of cardiovascular risk (which allows determining the likelihood of developing CVD in the next 10 years) through classic CVR factors has allowed the identification of adult individuals in whom it is necessary to intervene. However, this strategy has not had the necessary impact to significantly reduce this type of pathologies, so the idea of studying other factors that may influence earlier ages in the development of CVD could be relevant.

Therefore, it is suitable to ask whether academic stress and depression are factors that increase CVR in young individuals, considering for their calculation, classic and non-classic CVR factors. For this, in the context of the development of this work, the aim was to establishing the relationship between the RCV and high levels of depressive symptoms and/or academic stress in college students. For this purpose, a non-experimental cross-sectional study was designed. The population consisted of 155 students (78.06% female and 21.93% male), in whom the level of depressive symptomatology was assessed through the Beck Depression Inventory (BDI-II); the presence of academic stress, through the SISCO inventory which, in addition, was evaluated in terms of its structure, evidence of construct

validity and reliability; and finally, the CVR level, for which anthropometric and biochemical parameters of classic and non-classical RCV factors were determined.

According to the above, we found 76.13% of academic stress and 20% of clinically significant depressive symptomatology, which were more prevalent in women than in men ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively). As a result of the measurement of classical RCV factors, it was observed that the population in general had normal metabolic markers. The presence of metabolic syndrome was 15.48%, and the smoking rate was 18.06%. There were no differences between subjects with or without depressive symptomatology and / or academic stress. As for the non-classical CVR factors, CRP > 1 mg / L was more frequent in women of men ($p < 0.05$). Both increased levels of IL-6 and sVCAM-1, presented homogeneity in the studied population. In this case, no differences were found between subjects with or without depressive symptoms and / or academic stress.

When estimating CVR, the classic type stratified 100% of the population at a low risk level; when the presence of metabolic syndrome (global RCV) was considered, 15.48% of these were classified into a moderate risk level, and finally, when considering some non-classical altered CVR, 61.29% of the population had a moderate level of RCV. Regarding the association between CVR level and the presence of depressive symptomatology, the results showed no association between the variables with any of the three types of RCV calculated. In the case of academic stress, the association was significant ($p < 0.001$) only when non-classical risk factors were estimated, with the most stressed being those individuals with moderate and high CVR levels.

Finally, this work shows that academic stress is significantly more present in students with a higher level of RCV when non-classical factors are considered for their calculation. The above does not happen in the case of clinically significant depressive symptomatology, however, the role of this in the development of CVD should not be dismissed, on the contrary, due to existing evidence and the recommendations of entities such as American Heart Association (AHA), depression should be considered in the estimation of CVR in young population, where the presence of classic CVR factors is low, contributing to the underestimation of the RCV, and leaving it out of intervention policies that prevent the development of ECV.

INTRODUCCIÓN

Trastornos depresivos

Definición y Clasificación

Los *trastornos depresivos*, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, V versión (DSM V), son un conjunto de patologías incluidas dentro de los trastornos del estado del ánimo, los cuales incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades mentales que se caracterizan por una alteración del humor.

Dentro de los *trastornos depresivos*, se incluyen 3 entidades: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado, estos se diferencian, en términos generales, por la cronicidad y persistencia de la sintomatología depresiva.¹

Trastorno depresivo mayor: episodio único o recidivante, caracterizado por al menos 2 semanas de estado de ánimo depresivo o de pérdida de interés, acompañados por al menos otros cuatro síntomas de depresión, tales como: anhedonia, alteración del sueño (insomnio o hipersomnias), disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, etc. (Tabla 1)

Trastorno distímico: estado de ánimo crónicamente depresivo la mayor parte del día de la mayoría de los días, durante al menos 2 años. Acompañado a lo menos dos meses, por síntomas tales como, pérdida o aumento del apetito, alteración del sueño (insomnio o hipersomnias), sentimientos de desesperanza, etc.

Trastorno depresivo no especificado: alteraciones con características depresivas que no cumplen los criterios de otros trastornos depresivos, tales como el trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo menor, etc.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para trastorno depresivo mayor

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la anterior, por lo menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer. Nota: No incluir los síntomas que son claramente atribuibles a otra condición médica.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza) o la observación realizada por otros.
2. Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.
3. Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o ganancia de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. insomnio o hipersomnias casi todos los días.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no sólo remordimiento o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en las áreas sociales, ocupacionales, u otras importantes del funcionamiento.

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra enfermedad médica.

Nota: Criterios de A-C representan un episodio depresivo mayor.

D. La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro del espectro esquizofrénico especificadas y no especificadas y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio de hipomanía.

Fuente: adaptación de DSM-V

Epidemiología

Los *trastornos depresivos*, en particular la depresión mayor, son considerados en la actualidad un problema de salud pública mundial debido a su prevalencia relativamente alta a lo largo de la vida, y a la importante discapacidad que causa; además, de su frecuente comorbilidad y alto costo social.^{2,3}

Según la World Mental Health Survey realizada entre los años 2001 y 2007, a 89.037 individuos mayores de 18 años de 18 países de ingresos altos, medios y bajos, se estima que la prevalencia en los últimos 12 meses del episodio depresivo mayor (según DMS IV) fluctúa entre 2,2% (Japón) y 10,4% (Brasil), siendo en promedio similar entre los países de altos ingresos (5,5%) y los de medios y bajos ingresos (5,9%).

En nuestro país, tal como a nivel mundial, los episodios de depresión mayor constituyen uno de los principales problemas de salud.⁴

De acuerdo con un estudio de prevalencia de los trastornos mentales, realizado por Vicente *et al*⁵, en cuatro regiones representativas de la población nacional, en la cual participaron 2.968 personas mayores de 15 años de edad, el episodio depresivo mayor presenta una prevalencia de vida de 9,2% y una prevalencia en los últimos 12 meses de 5,7%. En ambos casos y tal como se observa en los estudios internacionales, la prevalencia es aproximadamente el doble en mujeres que en hombres.⁴

De manera similar, en la última Encuesta Nacional de Salud Chile 2009 – 2010⁶, efectuada en una muestra de 5.416 personas mayores de 15 años de edad, se describe un elevado nivel de morbilidad de síntomas depresivos y antecedentes de diagnóstico médico de depresión, con diferencias importantes entre género, edad, nivel educacional y región del país. Dicha encuesta encontró una prevalencia de síntomas depresivos en el último año de 17,2%, mayor en mujeres (25,7%) que en hombres (8,7%), preferentemente en mujeres de 45 a 65 años (30,1%) y en hombre de 25 a 44 años de edad (11%).⁶

En términos de carga de la de los trastornos depresivos, la Organización Mundial de la Salud, en 2010, estimó que a nivel mundial la depresión unipolar ocupó el 11° lugar como causa de discapacidad y mortalidad entre 291 enfermedades y causa de lesiones. La depresión mayor es la segunda causa de discapacidad en el mundo, ocasionando el 8% del total de años vividos con discapacidad^{7,8}. La depresión unipolar por sí sola es responsable de más del 40% de toda la discapacidad a nivel mundial causada por los trastornos mentales incluidos los trastornos por abuso de sustancias, y por tanto, se convierte en uno de los trastornos mentales más importante que afrontar.^{9,10}

En Chile, el estudio de carga de enfermedad y carga atribuible llevado a cabo el año 2007 evidenció que las condiciones neuropsiquiátricas ocupan, con un 23,2%, el primer lugar de las causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVISA) en ambos sexos; y cuando se consideran las causas específicas, los trastornos depresivos unipolares se ubican en el segundo lugar (169.769 AVISA) después de la enfermedad hipertensiva del corazón.¹¹

En cuanto a los factores sociodemográficos que caracterizan a los trastornos depresivos, varios estudios de prevalencia demuestran de manera consistente que el trastorno depresivo mayor es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, y que el período de mayor aparición de este trastorno ocurre en los años reproductivos, específicamente entre los 30 y 44 años, seguido muy de cerca por el grupo entre los 45 y 59 años.^{5,10,12} En cuanto al nivel educacional, estudios realizados en atención primaria han demostrado que un menor nivel educacional se relaciona con el inicio de un trastorno depresivo mayor¹³ y que además se asocia significativamente con episodios depresivos múltiples y de mayor duración.¹⁴

Diagnóstico

Los trastornos en salud mental, a diferencia de lo que sucede en otras especialidades médicas, carecen en gran parte de los casos, de un agente etiológico claro y de marcadores bioquímicos que respalden una determinada sospecha diagnóstica. Debido a esto, el diagnóstico en psiquiatría estará más bien dado por la observación de un grupo de síntomas que el especialista objetiva durante una entrevista clínica, lo cual evidentemente no es una información inequívoca acerca de la causa de dicho trastorno, además se suman al diagnóstico una serie de dificultades, tales como, la naturaleza subjetiva de la entrevista, la capacidad de comunicación de los interlocutores y aspectos propios de la personalidad de cada individuo. Debido a lo anterior, y como producto de años de observación clínica, se han desarrollado guías de clasificación y diagnóstico de trastornos mentales. Entre los que se destacan el Manual Diagnóstico y

Estadístico de los Trastornos Mentales, V versión (DSM V) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10), creados por la *Asociación Americana de Psiquiatría* y la *Organización Mundial de la Salud*, respectivamente.^{1,15}

La realidad en el diagnóstico de los *trastornos depresivos* en nuestro país, tampoco está exento de las dificultades antes mencionadas, es por ello que el ministerio de salud desarrolló, en 2009, la primera guía clínica basada en criterios diagnósticos del CIE-10, que entrega herramientas para orientar las intervenciones de los equipos de salud en lo relacionado tanto con la sospecha y confirmación diagnóstica, como con el tratamiento de los casos confirmados, según tipo de depresión y diferenciando intervenciones para adolescentes, adultos y adultos mayores.¹⁶

Depresión y Enfermedad Cardiovascular (ECV)

La relación entre la depresión y las ECV, ha sido un tema ampliamente investigado desde ya varios años. Ya en 1937, *Malzberg et al.* describieron una mayor mortalidad en pacientes con depresión severa, atribuible principalmente al desarrollo de ECV.¹⁷ En las últimas dos décadas, gracias a nuevos estudios clínicos y epidemiológicos, se han podido establecer dos grandes hechos en lo que concierne a la relación entre estas dos entidades, primero, que la depresión está asociada al desarrollo de infarto agudo al miocardio y quizás a otras ECV, y segundo, que la depresión es predictor de peor pronóstico en pacientes con ECV.

En 1998 *Ford et al* mostraron que la depresión es un importante predictor del desarrollo tanto de enfermedad arterial-coronaria (IC del 95%: 1,24 a 3,63 $p < 0,01$), como de infarto agudo al miocardio (IC del 95 % 1.11 a 4.6, $p < 0,01$) en estudiantes de medicina de sexo masculino, a los que se les realizó un seguimiento durante 40 años. Cabe destacar que el aumento del riesgo CV se mantuvo, aun cuando el primer episodio depresivo había ocurrido más de 10 años antes del evento coronario.¹⁸ En 2010, *Holahan et al.*, realizaron un seguimiento durante 10 años a 388 pacientes con depresión clínica y a 404 sujetos controles, y observaron que los pacientes con depresión tenían 60% más de probabilidad de desarrollar una enfermedad física grave en comparación con los controles, incluyendo ECV. Además, observaron que el aumento de la depresión asociada al riesgo de enfermedad física grave, persistió aún después de controlar el consumo tanto de tabaco como de alcohol y el nivel de actividad física. Es importante destacar que tanto en los estudios mencionados, como en otros publicados, queda de manifiesto que el aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad arterial-coronaria o infarto de miocardio asociado a la depresión, se comporta de manera independiente de otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos, tales como tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes.^{19,18,20}

Adicionalmente a la evidencia planteada, la depresión también ha mostrado ejercer efectos deletéreos en el pronóstico de pacientes con ECV estable,²¹ siendo la anhedonia y la ausencia de experiencias placenteras, los síntomas depresivos más fuertemente asociados a eventos cardíacos adversos y a la mortalidad después de un infarto agudo al miocardio.^{22,23}

La asociación entre depresión y ECV, a pesar de ser evidente, no está exenta de discusión ni de nuevos aportes experimentales que establezcan, cuál o cuáles son los mecanismos subyacentes por los que la depresión aumentaría el riesgo cardiovascular. Algunos de estos mecanismos estarían relacionados con los fenómenos de inflamación, coagulación, estrés oxidativo, reparación y mantención arterial, regulación endocrina, etc.^{24,25,26,27}

La gran cantidad de trabajos relacionados con estas materias han logrado evidenciar el rol clave de la inflamación crónica en la patogénesis de una gran variedad de trastornos crónicos, que incluyen la diabetes, neoplasias y ECV.²⁸ La depresión por su parte, es caracterizada por un estado inflamatorio sostenido,^{29,30} en el que aumenta una gran variedad de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva, IL-6, ICAM-1, los que podrían mediar el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con depresión, mediante la exacerbación de la respuesta inflamatoria vascular,^{25,29,30} la que en un comienzo podría ser gatillada por noxas que afectan a la pared arterial, por ejemplo colesterol LDL, humo de cigarro y/o hipertensión.

Por otro lado, la disfunción endotelial también se ha planteado como un mecanismo por el cual existe un aumento del riesgo de ECV en pacientes con depresión, tal como lo describe un metaanálisis de 12 estudios realizados en adultos sanos y en pacientes con enfermedad cardiovascular, donde se encontró una fuerte relación inversa entre el estado de ánimo deprimido y la función endotelial, medida por dilatación mediada por flujo o *shear stress*.³¹ En esta asociación, se postula que el daño oxidativo a lípidos podría estar implicado en el desarrollo de disfunción del endotelio, y por lo tanto en la patogénesis de la aterosclerosis, por lo que es de interés como un factor potencial en el aumento del riesgo de ECV en pacientes con depresión. Las concentraciones séricas de F₂α-isoprostano, un biomarcador de daño oxidativo a lípidos, fueron significativamente mayores en pacientes con depresión en comparación a su respectivo grupo control.³² En otro estudio, otras dos medidas de estrés oxidativo (niveles séricos de peróxidos y los títulos de anticuerpos contra LDL oxidada) fueron significativamente elevados en pacientes con depresión.³³ Adicionalmente, se han encontrado otro tipo de alteraciones en pacientes con síntomas depresivos, como los niveles de endotelina-1, la cual es secretada por macrófagos activados, y se cree que estaría involucrada en el desarrollo de la aterosclerosis y la activación de los

eventos coronarios agudos. Burg *et al.* en 2011, observaron que el aumento del nivel de endotelina-1 se relacionaba con un mayor riesgo de muerte después de presentar un síndrome coronario agudo; a su vez por cada aumento de un punto en el score BDI-II (Inventario de Depresión de Beck) en estos mismos individuos, el riesgo de muerte después post síndrome coronario agudo incrementó en un 14%.³⁴

Por otro lado, de todos los hallazgos fisiopatológicos asociados con la depresión, el más ampliamente descrito es la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-Adrenal (HHA). Muchos pacientes con depresión presentan: aumentos de las concentraciones de cortisol en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo; aumento de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y β -endorfina en plasma; aumento de los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en LCR; una pobre respuesta de ACTH a CRH exógena, y la no supresión de cortisol tras la administración dexametasona (glucocorticoide sintético).³⁵ Sumado a lo anterior, el aumento en los niveles de cortisol plasmático se ha asociado con un aumento de riesgo de mortalidad de las ECV, por ejemplo en un estudio de cohorte de tipo prospectivo en el que participaron 861 individuos mayores de 65 años, los niveles de cortisol urinario predijeron el riesgo de mortalidad cardiovascular. Los que se encontraban en el tercio más alto mostraron 5 veces más riesgo de muerte por un evento CV.³⁶ Otros efectos del cortisol en pacientes con depresión se relacionan a la disminución de la habilidad del corazón para responder a demandas fisiológicas (HRV, Heart Rate Variability), aumento de glicemia basal²⁶ y postprandial, disminución de la concentración plasmática de colesterol HDL, etc.³⁷

Estrés

El término “estrés” fue acuñado por el fisiólogo austrohúngaro Hans Selye, quien lo describió como una respuesta neuroendocrina, inmunológica y conductual del organismo a cualquier demanda que se le imponga, y que a su vez, surge como producto de una interpretación de amenaza o peligro, permitiendo entonces la adaptación y sobrevivencia de un ser vivo.³⁸ El factor gatillante de esta respuesta recibe el nombre de *estresor*, y según su duración, dará origen a una respuesta de estrés agudo o a una respuesta de estrés crónico.³⁹

El principal mecanismo de respuesta al estrés, o a lo menos el más estudiado, es la activación del eje HHA, el que, dependiendo de la duración del estresor, generará una respuesta asociada al estrés agudo o al estrés crónico. El estrés de tipo agudo se relaciona con un estado de alerta que se traducirá en un aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial y frecuencia respiratoria, así como también aumento de la glicemia, factores de coagulación, entre otros. Esta fase es seguida por una etapa de acción, en la que el individuo ejecuta las acciones necesarias para el control del estresor, y finalmente se da paso a la etapa de relajación, en la que bajan los niveles energéticos y retorna la homeostasia fisiológica y psíquica

hacia sus niveles normales. En el caso del estrés crónico, existe también una fase de alerta, con los mismos cambios fisiológicos mencionados anteriormente; le sigue una etapa de resistencia, en la que el organismo trata de adaptarse al estrés continuo que lo afecta, se caracteriza por presencia de síntomas y signos en el individuo, finalmente le sigue una fase de desgaste o deterioro ante la incapacidad de afrontar el estresor por más tiempo, lo que se traduce en un desbalance homeostático del organismo³⁸. Por las características, ya mencionadas, de la respuesta asociada al estrés crónico, es que este se ha relacionado con una serie de fenómenos fisiopatológicos, tales como aumento de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda^{40,41}, cambios estructurales en el hipocampo, que afectan principalmente la memoria⁴², alteraciones hormonales relacionadas, por ejemplo, con fertilidad⁴³. Así mismo el estrés crónico se ha asociado al desarrollo y/o mal pronóstico de patologías altamente prevalentes como enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y cáncer^{44,45,46,47}.

Estrés académico

Cuando el agente estresor se origina en el contexto de un proceso educativo, es frecuente referirse a los mecanismos de adaptación del individuo en términos de *estrés académico*. Diversas investigaciones han mostrado que el estrés académico ocurre ya en estudiantes de nivel primario⁴⁸ y también se ha demostrado que dicho estrés aumenta conforme el estudiante progresa en el nivel de estudios⁴⁹, llegando a sus grados más altos en la universidad⁵⁰. Esto podría deberse a que los estudios superiores representan el punto culmine del estrés académico por las altas cargas de trabajo, pero también porque coinciden con una etapa en la que el estudiante debe enfrentarse a muchos cambios en su vida⁵¹. Específicamente, el ingreso a la universidad coincide, muchas veces, con el proceso de separación del grupo familiar, la incorporación al mercado laboral y la adaptación a un medio poco habitual.

En cuanto a la prevalencia del estrés académico, los resultados son variados, considerando sólo Latinoamérica, la presencia de estrés académico va desde un 35% a un 95 % en estudiantes universitarios, estas diferencias podrían deberse, entre otros factores, a la heterogeneidad de la población estudiada en términos del programa de estudios, que contemplan más o menos carga académica⁵²⁻⁵⁴, y al año cursado, donde se han encontrado diferencias significativas entre estudiantes de primer año y los niveles superiores de una determinada carrera, siendo estos últimos los que, en carreras de la salud, tendría un mayor nivel de estrés académico^{52,55,56}, aunque cabe destacar que los resultados no son categóricos. Contribuye a la diferencia en los resultados mencionados, el tipo de instrumento utilizado para estudiar la presencia del estrés académico⁴⁹, que van desde cuestionarios

confeccionados para un determinado estudio^{52,57}, inventarios generales de estrés⁵⁸⁻⁶⁰ a instrumentos para la medición de estrés académico propiamente tal.^{61,62}

Medición del estrés Académico

La selección del instrumento psicométrico, o de un test psicológico, resulta una elección trascendental en la planificación de la metodología de un trabajo científico, puesto que se trata de fenómenos no directamente observables, como por ejemplo el *Estrés Académico*, que pretende medirse a través de aproximaciones indirectas, por lo que dicha medición estará condicionada a la obtención de indicadores observables que repercutirán directamente en los resultados que se obtendrán de su aplicación. Por lo anterior, es que la elección del instrumento es una decisión que no debe realizarse al azar, sino que debe estar justificada, y en ese sentido es que, para esta tesis se ha decidido trabajar con el inventario SISCO del estrés académico, que es un instrumento que se acerca más al concepto de estrés académico que se busca evaluar, y que incluye efectos que trascienden la esfera de lo psicológico (somatización). El modelo conceptual en el que se basa, define al *estrés académico* como un fenómeno multidimensional en el cual influyen: el estímulo gatillante del fenómeno o “estresor”, la forma de enfrentar esta demanda que genera el estresor (técnicas de afrontamiento), y por último, los efectos que tiene este a nivel físico, psicológico y de comportamiento.⁶³ Es un instrumento creado y validado en 2007, en México, por Arturo Barraza.⁶⁴ Posteriormente sus propiedades psicométricas fueron validadas en el contexto Colombiano.^{65,66} Actualmente no se encuentra validado en nuestro país; sin embargo, para evaluar la pertinencia de su uso en esta tesis, se determinó la confiabilidad y se realizó un análisis factorial exploratorio.

La confiabilidad de un instrumento es una propiedad psicométrica que hace referencia a la ausencia de errores de medida, o bien, al grado de consistencia y estabilidad de las puntuaciones obtenidas a lo largo de sucesivos procesos de medición con un mismo instrumento. En palabras simples, su determinación entrega información acerca de si el instrumento mide efectivamente lo que “dice” medir.⁶⁷ El análisis factorial exploratorio, por su parte, es una técnica estadística que agrupa las variables altamente correlacionadas, incluidas en un instrumento, en factores. Esto permitirá, entre otras cosas, explicar el fenómeno en base a nuevas variables (factores) que estén influyendo en él.⁶⁸

Estrés académico y Enfermedad Cardiovascular

El estrés (incluido el de tipo académico) se ha visto íntimamente ligado a la depresión como uno de los factores determinantes en el desencadenamiento y evolución de esta.⁶⁹ Los mecanismos fisiológicos de

estas dos entidades (depresión y estrés) son muy similares y comparten su relación con el aumento de riesgo cardiovascular.

El estrés produce una serie de cambios fisiológicos, sólo algunos de los cuales es probable que sean relevantes para la enfermedad cardiovascular. Los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal y simpático-suprarrenal son los sistemas biológicos primarios activados durante la respuesta al estrés.^{70,71} La percepción del estrés activa las neuronas hipofisiotrópicas en el hipotálamo, el cual secreta *hormonas liberadoras* (como CRH) que actúan sobre la pituitaria anterior para promover la secreción de la ACTH. A su vez, la ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal para iniciar la síntesis y liberación de hormonas glucocorticoides, como el cortisol, promoviendo la movilización de la energía almacenada. La percepción de estrés también da como resultado la activación de las neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal, que se dirigen a los ganglios prevertebrales o paravertebrales que, a su vez, se proyectan hasta órganos terminales, que incluyen el corazón y médula suprarrenal. Los cambios fisiológicos relacionados incluyen elevaciones en los niveles de norepinefrina y epinefrina, un aumento en la frecuencia cardíaca y vasoconstricción periférica, disminución de la actividad vagal (o parasimpático), y el aumento de la movilización de la energía. Componentes de la respuesta biológica al estrés que contribuyen plausiblemente a las enfermedades del corazón incluyen la presión arterial elevada, reducción de la sensibilidad a la insulina, y disfunción endotelial,⁷⁰ esto referido esencialmente al estrés crónico, dentro del cual se encuentra el estrés académico.

El rol del estrés en el origen y desarrollo de la depresión puede ser concebido como el resultado de varios factores tanto biológicos como psicológicos, que convergen en un punto en el que se favorecen mecanismos disfuncionales de respuesta a situaciones ambientales percibidas como estresantes. Factores como el aumento de cortisol y la activación y/o inactivación de vías de neurotransmisión específicas, en condiciones fisiológicas, nos permiten adaptarnos a nuevas condiciones del medio, pero una vez que estos factores se hacen persistentes y se suman componentes de vulnerabilidad psicológica, se convierten en disruptores del sistema psiconeuroendocrino-inmunológico, originando, por ejemplo, trastornos en la salud mental, como la depresión.

Algunos de los factores descritos en la participación del estrés en el desarrollo de depresión son descritos a continuación:

A) Aumento de la disponibilidad de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y cortisol.

La activación de eje HHA es iniciada en estructuras del sistema límbico, incluyendo proyecciones fundamentalmente provenientes de la amígdala, las cuales a su vez se proyectan hacia las neuronas de núcleo paraventricular del hipotálamo, donde la CRH es sintetizada y liberada hacia la hipófisis anterior. Allí la CRH regula la transcripción del gen de la proopiomelanocortina y estimula la liberación de adenocorticotrofina (ACTH) a la circulación. La ACTH actúa sobre la corteza adrenal, estimulando la síntesis y liberación de glucocorticoides, particularmente de cortisol.⁷²

A nivel molecular, el cortisol se une al receptor de mineralcorticoides y glucocorticoides, constituyendo un complejo hormona-receptor, el cual sufre un cambio conformacional, que le permite ser reconocido por los elementos de respuesta a glucocorticoides, en las regiones promotoras de varios genes blanco.⁷³

El cortisol regula la actividad de eje HHA a través de mecanismos de retroalimentación negativa, los cuales requieren de la unión a los receptores de glucocorticoides ubicados en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en la hipófisis, inhibiendo la síntesis y liberación de CRH y ACTH, respectivamente, y los receptores de glucocorticoides del hipocampo, los cuales activan neuronas GABAérgicas que se proyectan hacia el núcleo paraventricular inhibiendo la actividad del eje HHA.⁷³

En respuesta a la exposición a corto plazo a estresores ambientales, la amígdala estimula al eje HHA con la consecuente síntesis y liberación de cortisol⁷⁴, el cual se autorregula a través del mecanismo de retroalimentación negativa antes mencionado. Adicionalmente, el eje HHA también puede activar neuronas catecolaminérgicas, gatillando y mejorando funciones cognitivas, y a nivel periférico el cortisol participa activamente en la movilización de los recursos energéticos, incluyendo la estimulación de la gluconeogénesis con el consecuente aumento de los niveles de glucosa circulante, y la disminución de los procesos inflamatorios, para así poder enfrentar la situación estresante.

Por lo tanto, tras la exposición a factores de estrés agudo o de corto plazo, se espera que el cortisol que tenga efectos metabólicos generalizados, necesarios para mantener o restaurar la homeostasis.⁷⁵

Si, por el contrario, la activación del eje HHA es persistente, como lo que sucede en la exposición a estresores crónicos, se pueden ver afectados mecanismos fisiológicos, que incluyen el mecanismo de regulación negativa, resultando una activación continua del sistema.

El ritmo circadiano del eje HHA, normalmente caracterizado por un peak de secreción máxima de cortisol en la mañana y un peak de secreción mínima en la tarde, se encuentra notablemente alterado durante el estrés crónico, debido al aumento de los niveles de cortisol durante la noche y los cambios leves en la mañana, lo que se traduce en un aumento del nivel de cortisol plasmático.⁷⁵

La exposición prolongada al aumento de los niveles de cortisol, puede inducir efectos perjudiciales sobre las neuronas del hipocampo, reduciendo las ramificaciones dendríticas e inhibiendo la neurogénesis.⁷⁶ Por otra parte, la hipersecreción de CRH y cortisol también se ha asociado con una disminución de volumen del hipocampo, sobre todo en los individuos expuestos al trauma durante la infancia.⁷⁷ Debido a que el hipocampo está implicado en la regulación del eje HHA, es consecuente que los pacientes con depresión mayor y que hayan experimentado traumas en sus primeros años de vida, y que presentan disminución del volumen del hipocampo^{78,79}, puedan también mostrar una disminución en su función, convirtiéndose en individuos sensibles en respuesta al estrés.⁸⁰

B) Disfunción de la vía serotoninérgica.

La hipótesis serotoninérgica de la depresión postula la deficiente actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central (SNC) que se traduce el aumento de la vulnerabilidad a desarrollar trastornos depresivos. Los principales grupos de neuronas serotoninérgicas en el SNC se encuentran dentro de los límites de una estructura llamada Núcleos del Rafe (NR) dorsal y medial. Las vía NR dorsal-cerebro anterior, se proyecta hacia la corteza prefrontal, la amígdala, el núcleo accumbens, y el hipocampo ventral, entre otras estructuras del cerebro anterior⁸¹, y participa en el estado de ansiedad anticipatoria y por lo tanto juega un papel adaptativo en situaciones de estrés.⁸²

El tracto NR dorsal-cerebro anterior, se ha asociado con la activación de las estructuras límbicas (por ejemplo, la amígdala) en presencia de factores de estrés ambientales asociados con experiencias desagradables, y también está involucrado en la regulación de las posibles reacciones emocionales. Las alteraciones de este sistema, con especial participación de las proyecciones RN-amígdala dorsal, pueden estar asociados con síntomas de la ansiedad.⁸²

El tracto NR medial-cerebro anterior se proyecta hacia el hipocampo dorsal y el hipotálamo, entre otras estructuras neuronales^{81,83}, y participa en conferir tolerancia a los estímulos hostiles, desagradables, inevitables, y persistentes tales como los que se percibe durante situaciones de estrés crónico. El tracto NR medial-cerebro anterior también se asocia con control adaptativo en las experiencias emocionales negativas. Por lo tanto, las alteraciones de este sistema, con especial participación de las proyecciones NR medial-hipocampo, pueden estar asociados con una disminución de la tolerancia a los estímulos que provocan desagrado, desesperanza y, posterior depresión.^{82,83}

Además de las proyecciones serotoninérgicas directamente involucradas en las funciones cognitivas y emocionales, se ha descrito que las proyecciones del NR inervan al núcleo paraventricular del hipotálamo (que contienen CRH).⁸⁴ Existe evidencia de que estas proyecciones estimulan el eje HHA y el sistema

nervioso autónomo; y que recíprocamente, glucocorticoides y catecolaminas pueden afectar al sistema serotoninérgico en situaciones de estrés.⁸³ Por otra parte, algunos estudios muestran que los receptores postsinápticos serotonina en diferentes estructuras límbicas pueden sufrir una regulación negativa por glucocorticoides o por la exposición a estrés crónico.^{85,86} Adicionalmente, en estudios in vitro, los glucocorticoides aumentarían la recaptación de serotonina, un efecto atribuido al aumento de los transportadores de serotonina, lo cual también podría contribuir con la actividad serotoninérgica deficiente, descrita en la hipótesis serotoninérgica de la depresión.⁸⁷

C) Disfunción de la vía Dopaminérgica.

Las neuronas dopaminérgicas se encuentran formando acúmulos o núcleos en el cerebro medio, específicamente ubicados en el área tegmental ventral, sustancia negra y núcleo arqueado del hipotálamo, desde allí las neuronas se proyectan inervando distintas áreas cerebrales, conformando 4 importantes vías dopaminérgicas: nigroestriatal, tuberoinfundilar, mesolímbica y mesocortical. Estas dos últimas son particularmente relevantes en el rol que tiene el estrés crónico en la depresión.

La vía mesolímbica se origina en el área tegmental ventral y se proyecta mayoritariamente hacia el área del núcleo accumbens e hipocampo. Funcionalmente esta vía está implicada en el procesamiento y el refuerzo de estímulos de recompensa, la motivación y la experiencia subjetiva de placer.⁸⁸

Estresores ambientales provocan un aumento de la actividad en la vía dopaminérgica mesocortical, la cual tiene un efecto inhibitorio en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas.⁸⁹ Esta regulación negativa es la que se ha asociado, en modelos murinos, con conductas fallidas de afrontamiento y el mantenimiento de un comportamiento “depresivo”⁹⁰, y que en humanos se cree que podría contribuir al mantenimiento de otro aspecto ampliamente descrito en los trastornos depresivos, la anhedonia, definida como la falta de placer, la pérdida de interés o satisfacción en casi todas las actividades. Es importante aclarar que, mientras la exposición a los estímulos de estrés crónicos, percibidos como incontrolables, se asocian con una disminución de la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica, con el resultado de anhedonia; la exposición a factores de estrés agudo se asocian con aumento de la liberación de dopamina en la misma vía.⁹¹

D) Disfunción de la vía Noradrenérgica.

La noradrenalina ha sido descrita como un aspecto importante en la fisiopatología de los trastornos depresivos. El principal grupo de neuronas que contienen noradrenalina en el SNC se encuentran en la

región del *locus coeruleus* (LC), donde surgen diversas proyecciones que inervan áreas corticales y subcorticales⁹², incluyendo la amígdala, el hipocampo y el núcleo paraventricular del hipotálamo.⁹³

Las proyecciones del LC al área tegmental ventral se han visto implicadas en la liberación de dopamina. Por otro lado, las proyecciones del LC hacia los NR también se han descrito que ejercen efectos reguladores sobre la liberación de 5-HT.⁹² Además, las conexiones entre la vía noradrenérgica y las neuronas que contienen CRH, sugieren un papel crítico del LC en la regulación de las respuestas neurales y neuroendocrinas al estrés.⁹³

En respuesta a factores de estrés agudo, noradrenalina se libera a lo largo de diferentes estructuras en el SNC, lo que resulta en una mayor excitación e hipervigilancia, en el contexto de las respuestas de adaptación al estrés. Además, la activación del LC se ha asociado con la estimulación subsecuente del hipotálamo lateral, el cual participa en la activación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, complementando la respuesta adaptativa al estrés.⁹³

Una disfunción en el LC se ha observado durante el estrés crónico (especialmente después de la exposición a factores de estrés percibidos como inevitables e incontrolables), que conduce a la liberación alterada de noradrenalina, que se asocia con algunas características de la *indefensión aprendida*¹, así como problemas en las funciones cognitivas como la atención y la memoria, que se observan con frecuencia en la depresión. Además, la desregulación del sistema noradrenérgico también se ha descrito en los estados alterados de excitación, observados comúnmente en los trastornos de ansiedad, así como también en la depresión.⁹²

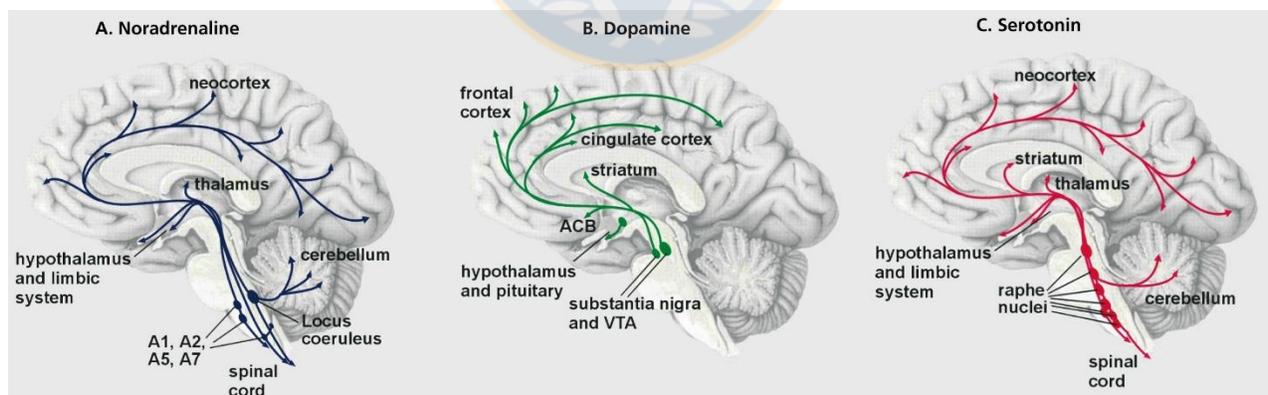


Figura 1. Vías Monoaminérgicas. Las neuronas monoanérgicas inervan casi todas las áreas del cerebro. **A.** Noradrenalina. Las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus se proyectan a las regiones límbicas y corticales, y el

¹ Indefensión aprendida es un tecnicismo que se refiere a la condición de un ser humano o animal en la que ha "aprendido" a comportarse pasivamente, con la sensación subjetiva de no poder hacer nada y que no responde a pesar de que existen oportunidades reales de cambiar la situación aversiva, evitando las circunstancias desagradables o mediante la obtención de recompensas positivas. La teoría de indefensión aprendida se ha relacionado con depresión clínica y otros trastornos mentales "resultantes" de la percepción de ausencia de control sobre el resultado de una situación.⁹⁴

tálamo, el cerebelo y la médula espinal. Juegan un papel importante en la regulación del estado de ánimo y la atención. Las neuronas noradrenérgicas de los grupos A1, A2, A5 y A7 se proyectan a regiones más restringidas. Son importantes para la función autonómica. **B. Dopamina.** Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y del área tegmental ventral, se proyectan hacia el cuerpo estriado y regiones en el neocórtex. Son importantes en la iniciación de los movimientos y de los procesos emocionales. Además, hay un grupo de células dopaminérgicas en el hipotálamo que regula los procesos neuroendocrinos. **C. Serotonina.** Las neuronas serotoninérgicas encuentran en los núcleos del rafe, desde donde inervan a casi todas las partes del cerebro y están involucrados en muchas funciones, incluyendo la regulación de los procesos emocionales.

Fuente: extraído de <http://www.dialogues-cns.com/publication/cellular-consequences-of-stress-and-depression/>

E) Aumento de citoquinas proinflamatorias.

El estrés psicosocial tanto agudo como crónico tiene la capacidad de activar respuestas inflamatorias. El aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se ha asociado con el efecto de diversos estímulos ambientales, incluyendo estrés psicosocial⁹⁵, y esta activación inmune también ha sido descrita en individuos con depresión mayor.⁹⁶

La respuesta inflamatoria crónica en el SNC puede ser el resultado de una excesiva liberación de citoquinas, las cuales podrían generar una disminución en la concentración de neurotrófinas, que a su vez afectaría la neuroplasticidad y la neurogénesis particularmente del hipocampo⁹⁶, lo cuál ha sido asociado al origen de alteraciones cognitivas y trastornos del humor, tales como la depresión. Las citoquinas proinflamatorias también han sido implicadas en la regulación de eje HHA, estimulando la liberación de CRH, y el subsecuente aumento de cortisol, esto a su vez daría origen a la disminución de la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides y a una resistencia a glucocorticoides. El aumento de los niveles de cortisol, como el observado durante estrés crónico, puede provocar una disminución de síntesis de serotonina, por disminución de la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa; y al aumento de la degradación del neurotransmisor, por aumento de la actividad de la enzima triptófano dioxigenasa.⁹⁷

F) Vulnerabilidad psicológica.

La vulnerabilidad psicológica depende de varios factores relacionados con los eventos estresantes en la vida de un individuo y la disponibilidad de recursos personales para afrontarlos. Más aún, la vulnerabilidad psicológica, dependerá de la evaluación cognitiva de una determinada situación, que da como resultado un desequilibrio entre los factores de estrés y los recursos individuales, y las estrategias de afrontamiento disfuncionales o ausentes resultantes de esta evaluación.⁹⁸

La exposición crónica a los factores estresantes percibidos como inevitables e incontrolables, puede conducir a la disminución de estrategias cognitivas y conductuales para manejar estos factores, sobre

todo como resultado de la evaluación cognitiva, que estima que los recursos personales no son suficientes, asociándose por ende al sentimiento de impotencia.⁹⁸

De acuerdo con el modelo cognitivo de la depresión⁹⁹, las experiencias tempranas de la vida proporcionan la base para desarrollar esquemas cognitivos, que a su vez representan la base para transformar los datos simples en conocimientos que se aprenden y se almacenan en la memoria a largo plazo. Acontecimientos adversos en la vida temprana, incluido el abuso sexual o físico¹⁰⁰ en la infancia y el maltrato entre iguales (también conocido como *bullying*)¹⁰¹, pueden contribuir a la formación de determinados esquemas cognitivos. Estos esquemas pueden estar inactivo durante largos períodos y ser reactivados por nuevas experiencias en un momento posterior, especialmente aquellas con fuerte componente emocional. En respuesta a las situaciones de estrés en la edad adulta, los esquemas disfuncionales activados pueden inducir sesgos negativos durante el procesamiento de la información, con los consiguientes efectos disfuncionales, incluyendo el procesamiento cognitivo, reacciones emocionales, y las respuestas de comportamiento, que constituyen el núcleo esencial de la vulnerabilidad cognitiva.⁹⁹

En resumen, el rol del estrés crónico en el desarrollo de trastornos depresivos estaría dado por la presencia de varios factores, tanto biológicos como psicológicos, confluyentes, caracterizados por la hiperactividad del eje HHA, con el consiguiente aumento de cortisol; una disfunción en las vías centrales de las monoaminas (serotonina, dopamina y noradrenalina) asociadas directamente con signos característicos de la depresión tales como la anhedonia, el comportamiento de indefensión aprendida, desesperanza, etc.; aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) que contribuye directamente con la disfunción de las vías neuroendocrinas a nivel central, y finalmente la vulnerabilidad psicológica, que da origen a esquemas cognitivos disfuncionales fijados en la infancia, que posteriormente pueden dar lugar a evaluaciones sesgadas negativamente, con las consiguientes limitaciones en el procesamiento de estímulos estresantes y la ausencia de estrategias de afrontamiento, que en suma conducirían al desarrollo de diversas condiciones clínicas como la depresión.

Enfermedad Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son definidas como un grupo de patologías heterogéneas que afectan tanto al corazón como a los vasos sanguíneos. En general las ECV pueden ser clasificadas en: cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. De estas, sólo

la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares y las arteriopatías periféricas, tienen en común un fenómeno subyacente denominado aterosclerosis.¹⁰²

Los factores de riesgo que promueven el proceso de la aterosclerosis, y por lo tanto de las ECV más importantes, han sido ampliamente estudiados e incluyen una serie de elementos metabólicos, genéticos, conductuales e incluso sociales, entre los que se destacan la dislipidemia, hipertensión, tabaquismo, obesidad, condición socioeconómica, etc. Es importante destacar que la mayoría de las ECV, incluyendo la cardiopatía coronaria y las enfermedades cerebrovasculares, son posibles de prevenir cuando se actúa sobre dichos factores de riesgo.^{102,103}

La aterosclerosis es un proceso patológico inflamatorio complejo, que se desarrolla durante muchos años, afecta a arterias de mediano y grueso calibre, y se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma, compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios.¹⁰⁴ La Asociación Americana del Corazón, provee una clasificación de dichas lesiones ateroscleróticas humanas basadas en los tipos de alteraciones histológicas, con sus correspondientes síndromes clínicos¹⁰⁵. El proceso aterosclerótico comenzaría con la *estría grasa*, cuyo origen es atribuido a la disfunción endotelial inducida por radicales libres¹⁰⁶, infecciones por microorganismos¹⁰⁷, diabetes, hipertensión y elevados niveles de colesterol LDL, siendo este último, considerado en la actualidad como principal factor de riesgo. Esta alteración funcional conduce a una modificación de las propiedades homeostáticas normales del endotelio, adquiriendo propiedades procoagulantes en vez de anticoagulantes, incrementando la adhesión de leucocitos y plaquetas, y aumentando la permeabilidad vascular. La disfunción resultante promueve la entrada de células inmunitarias, tanto de linfocitos como de macrófagos, lo que a su vez activa la respuesta inflamatoria, liberándose una gran cantidad de citoquinas que, en conjunto con la activación de la cascada del complemento, contribuyen al establecimiento y evolución de la lesión hasta un estado fibroso, en donde podría originarse una desestabilización de la placa aterosclerótica con la respectiva promoción de eventos trombogénicos.¹⁰⁸

La importancia de las ECV, en términos epidemiológicos, radica fundamentalmente en que, según la Organización mundial de la salud (OMS), dichas patologías son la principal causa de muerte en todo el mundo, en 2008 representaron un 30% de todas las muertes registradas a nivel mundial, de las cuales alrededor del 78% se debieron a cardiopatía coronaria, y enfermedades cerebrovasculares.¹⁰⁹ En nuestro país, la realidad no se torna muy diferente, las ECV siguen siendo la primera causa de muerte. Entre los años 2000 y 2010 hubo en promedio 15.763 defunciones por año solamente por causa de enfermedades cerebrovasculares y enfermedades isquémicas del corazón, lo cual representa aproximadamente al 18%

de todas las muertes en ese mismo periodo.¹¹⁰ Debido a esto es que hasta el 2000, el Ministerio de Salud (MINSAL) creó las normas o guías clínicas para el manejo de la hipertensión arterial, diabetes y dislipidemias en forma separada; y a partir desde el año 2002 se pone en marcha el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV), en el que se realiza un tamizaje para identificar a aquellas personas que tienen una mayor probabilidad de desarrollar una ECV, a través del enfoque de riesgo cardiovascular (RCV), el cual engloba los factores de riesgo clásico asociados, reemplazando así las anteriores decisiones terapéuticas basadas en la presencia de factores de riesgo de manera aislada.¹⁰³ (Tabla 2)

El riesgo cardiovascular (RVC) global o absoluto, se define como la probabilidad de un individuo de tener un evento cardiovascular en un período de tiempo determinado (por ejemplo, en los próximos 5 o 10 años). La ecuación de riesgo de Framingham, define como un primer evento CV al infarto agudo al miocardio, angina de pecho, ataque cerebral isquémico, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva o una muerte cardiovascular.

Tabla 2. Clasificación de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos

Factores de riesgo mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Edad y sexo • Antecedentes personales de ECV • Antecedentes familiares de ECV 	No modificables
	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Hipertensión arterial • Diabetes • Dislipidemia 	Modificables
Factores de riesgo condicionante	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Obesidad abdominal • Sedentarismo • Colesterol HDL <40 mg/dL • Triglicéridos >150 mg/dL 	

Fuente: Guías clínicas MINSAL 2010. Implementación del enfoque de riesgo en el Programa de Salud Cardiovascular

El estudio de Framingham ha servido como referente para determinar riesgo coronario en Chile (personas que ingresan al PSCV) como en muchos otros países del mundo; sin embargo, está demostrado que sobrestima el riesgo en poblaciones de baja incidencia, como la de nuestro país¹¹¹. Esto motivó la necesidad de adaptar dichas tablas a la población chilena, como la desarrollada por Icaza *et al.*, quienes adaptaron la función de riesgo coronario de Framingham, considerando una estimación de la incidencia

de eventos coronarios y los factores de riesgo edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial, diabetes y tabaquismo de la población chilena de 35 a 74 años.¹¹²

A pesar de la definición de una serie de factores de riesgo, que hoy en día son considerados en la estimación del RCV (Factores de riesgo clásicos), se siguen describiendo nuevos elementos que condicionan a una ECV y/o revelan el desarrollo de un proceso fisiopatológico asociado a esta, estos elementos se relacionan fundamentalmente con la respuesta integral del organismo ante el desarrollo de dicha patología la cual, debido a su naturaleza compleja, compromete a los distintos sistemas que componen nuestro organismo (sistema inmune, endocrino, nervioso, etc).

Algunos de estos elementos “no clásicos” incluyen, por ejemplo, biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación celular, tales como moléculas de adhesión (sVCAM-1, sICAM-1, E-selectina, etc.), citoquinas (TNF α , IL-6, etc.), proteína C reactiva, producción de óxido nítrico (NO) y de especies reactivas de oxígeno (ROS);^{108,113,114} y patologías que predisponen al desarrollo de una ECV, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide¹¹⁵, preclamsia¹¹⁶, depresión, enfermedad de Alzheimer^{117,118}, entre otras. La importancia de estos biomarcadores o factores de riesgo no clásicos, radica en que en la medida que pueda comprobarse el grado de asociación con las ECV, la estimación del riesgo podrá ser mejorado en términos de subvaloración y prematuridad con que son pesquisadas estas patologías CV.

Según todo lo expuesto anteriormente, la problemática de las ECV está lejos de ser resuelta en términos de morbimortalidad, y aunque gran parte del trabajo de las políticas públicas salud han estado orientadas a estimar el riesgo CV en la población susceptible y así poder entregar un tratamiento adecuado o idealmente precoz, las cifras de defunciones por dicha causa, los diez últimos años no han reflejado idealmente ese esfuerzo. Por otra parte, al observar los datos entregados en la última encuesta nacional de salud 2009-2010, resulta contradictorio ver que, a pesar de las altas cifras de defunción por ECV, se estima que alrededor de un 60% de la población es clasificada en un nivel de riesgo cardiovascular bajo, concentrado casi en un 90% en individuos de entre 15 a 24 años de edad,¹¹⁹ lo cual resulta lógico, considerando que la ECV son patologías complejas, de largo tiempo de evolución y que por lo tanto se manifiestan a largo plazo; por esta misma razón es que se hace necesario estudiar que otros potenciales factores de RCV en adultos jóvenes, además de los considerados convencionalmente, estarían implicados en la aparición y desarrollo de dichas enfermedades, con la finalidad de identificarlas en etapas tempranas. Dentro de este contexto es que se plantea si factores psicobiológicos, tales como depresión y estrés académico, que se encuentran aparentemente relacionados con la fisiopatología de las ECV,

podrían estar implicadas en las primeras etapas de evolución de estas, al considerarlas en individuos jóvenes.



HIPÓTESIS DE TRABAJO

El estrés académico y/o la depresión son factores que aumentan el riesgo cardiovascular en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción

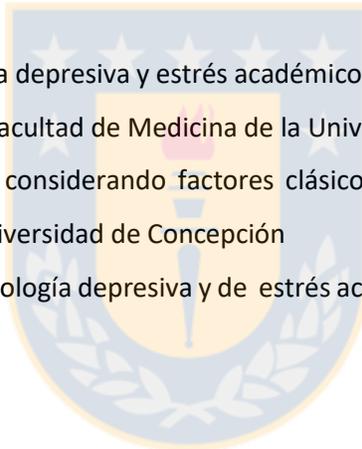
OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la relación entre el riesgo cardiovascular y, altos niveles de sintomatología depresiva y/o de estrés académico en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

Objetivos específicos

- I. Clasificar a los participantes del proyecto VRID asociativo 213.083.027-1.0 según criterios de inclusión para su selección en este estudio.
- II. Evaluar estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad de la encuesta SISCO del estrés académico.
- III. Evaluar nivel de sintomatología depresiva y estrés académico según instrumentos de evaluación psicológica estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción
- IV. Estimar riesgo cardiovascular considerando factores clásicos y no clásicos, estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción
- V. Relacionar el nivel de sintomatología depresiva y de estrés académico con la presencia de riesgo cardiovascular.



MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Reactivos Generales

Johnson & Johnson, Nueva Jersey, Estados Unidos

Ensayos: Colesterol total, colesterol HDL, Triglicéridos, Proteína C ultrasensible

eBioscience, Inc., San Diego, Estados Unidos

Human IL-6 ELISA Ready-SET-Go!®, Human sVCAM-1 Platinum ELISA

Metodología

Tipo de estudio y diseño de la investigación

Considerando la población a estudiar, la hipótesis y los objetivos planteados, se realizó una investigación cuantitativa, con un diseño no experimental y transversal, acoplado a otro estudio de tipo transversal de características similares a este (Proyecto VRID Asociativo 213.083.027-1.0 UdeC), a fin de utilizar la misma población de estudio.

Participantes

Universo

El universo está constituido por estudiantes de segundo y tercer año de alguna carrera de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, Campus Concepción, los cuales en el año 2014 correspondían a 895 individuos matriculados.

Muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia, a través de un llamado abierto durante el primer semestre académico del año 2014.

Criterios de Inclusión

Estudiantes que acudieran al llamado abierto para participar del proyecto VRID Asociativo 213.083.027-1.0 UdeC.

Criterios de Exclusión

No participaron de este estudio aquellos estudiantes universitarios que padecieran de alguna enfermedad psiquiátrica distinta de depresión y/o que se encontraran en tratamiento farmacológico por causa de alguna de las antes mencionadas, incluido tratamiento antidepresivo.

Aspectos éticos del estudio

El acoplamiento del estudio de esta tesis al proyecto VRID Asociativo 213.083.027-1.0 de la Universidad de Concepción está la bajo aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, el cual cuenta con toda la información correspondiente de esta investigación en lo que respectan a los puntos de su responsabilidad.

Clasificación de los participantes del proyecto VRID asociativo 213.083.027-1.0 según criterios de inclusión para su selección en este estudio.

De un total de 166 participantes del proyecto VRID N°213.083.027-1.0, se seleccionó a 155 individuos para este trabajo, los cuales cumplieron con los siguientes requisitos:

- Presencia del consentimiento informado firmado (Anexo 1)
- Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, del proyecto VRID Asociativo 213.083.027-1.0 de la Universidad de Concepción
- Presencia conjunta de: muestra sanguínea, instrumentos psicométricos (Inventario de depresión de Beck II e inventario SISCO del estrés académico), ficha de datos generales (Anexo 2) y de datos antropométricos.

Evaluación del nivel de sintomatología depresiva y estrés académico según instrumentos de evaluación psicológica.

Estrés académico

Fue evaluado a través del Inventario SISCO del estrés académico, (Anexo 3) el cual permitió determinar presencia, intensidad y frecuencia de estrés académico de los participantes. El inventario SISCO de estrés académico contiene 31 ítems, siendo el primero de ellos, una parte inicial de filtro, en términos dicotómicos (si-no) que permiten determinar si el encuestado continúa o no respondiendo el inventario. Una segunda parte con una única pregunta que apunta a identificar el nivel de autopercepción global del nivel de estrés académico. Una tercera parte, dónde los siguientes ocho ítems permiten identificar la frecuencia en que las demandas del entorno son valoradas como estímulos estresores. Una cuarta parte con quince ítems que, permiten identificar la frecuencia de síntomas o reacciones frente al estímulo estresor. Finalmente una quinta parte de seis ítems, que apuntan identificar la frecuencia con que el individuo usa estrategias de

afrontamiento. Desde la segunda a la quinta parte se emplea una escala tipo Likert de cinco valores numéricos (del 1 al 5, 1: nunca; 2: rara vez; 3: algunas veces, 4: casi siempre; 5: siempre).

Como se trata de un instrumento no validado en nuestro país, se decidió evaluar la pertinencia de su uso en este trabajo, por lo que se analizó la estructura factorial de cada una de sus partes separadamente: estresores, somatización y estrategias de afrontamiento, pues tributan a variables diferentes y en la práctica pueden ser usadas como instrumentos independientes.

Para esto se realizó un análisis factorial exploratorio (AFE) empleando el método de extracción de ejes principales (AEP), recomendado para este tipo de instrumentos ^{120,121}. Para analizar la adecuación del AFE a los datos recolectados, se empleó la prueba de esfericidad de Bartlett que debía ser estadísticamente significativa ($p < 0.05$) y la prueba de adecuación muestral de Kaiser Meyer Olkin (KMO) que debía ser cercana a 1.0. Luego, para identificar el número de factores se empleó complementariamente tres criterios: (i) el criterio de Kaiser-Guttman o de raíz latente y (ii) el criterio de contraste de caída o de Castell (scree test), que usualmente se utilizan para este fin ¹²⁰, a los que se agregó el resultado de (iii) el Análisis Paralelo de Horn, que constituyen las herramientas más adecuadas para estos fines ¹²². Como último paso, habiendo establecido el número de factores, para determinar la organización de los ítems entre ellos se analizó una estructura factorial mediando una matriz de configuración, empleando AEP con rotación oblicua Oblimin directo. Se consideró un valor de 0.3 como el valor mínimo para aceptar una carga factorial como adecuada ^{120,123-125}.

Una vez identificado los factores, se calculó el coeficiente de confiabilidad alfa de Cronbach para cada uno de ellos a fin de estimar su consistencia interna. Posteriormente se analizó la capacidad discriminativa de los ítems, calculando la correlación de cada uno de ellos con el total corregido del factor al que se asignaron.

Finalmente, los factores se analizaron descriptivamente, evaluándose la correlación entre éstos aplicando el coeficiente de Pearson. Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Para el análisis de los datos se utilizó SPSS 21.0.

Sintomatología Depresiva

Fue evaluada a través del inventario de depresión de Beck en su segunda versión (BDI-II), el cual es un instrumento autoaplicable que consta de 21 ítems (Anexo 4), permite establecer la presencia y gravedad de los síntomas asociados a depresión. Este instrumento presenta propiedades psicométricas adecuadas ^{126,127}. En Chile, el instrumento ha demostrado discriminar efectivamente

entre población clínica y no consultante con propiedades psicométricas adecuadas.¹²⁸ en cuanto a su interpretación, esta dependerá del objetivo con el que se utilizará, en este caso se considerará un puntaje de corte de 19 para establecer la presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa^{128,129}.

Es importante destacar que la aplicación de dichos instrumentos psicométricos permitió clasificar el nivel tanto de sintomatología depresiva, como de estrés académico de cada participante, funcionando entonces como un *screening*, y no como un elemento diagnóstico.

Determinación de parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos de los participantes fueron determinados en el Laboratorio Clínico Sotem de Clínica Bio Bio. Para la medición de colesterol total, colesterol HDL y Triglicéridos, se emplearon métodos colorimétricos a través de química seca, en sistema automatizado con tecnología Vitros® MicroSlide de Ortho Clinical Diagnostics. El colesterol LDL se obtuvo por medio de la fórmula de Friedewald.

Determinación de Biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación celular

Interleuquina 6

Para la determinación de IL-6 se realizó un ensayo de inmunoenzimas a través del kit comercial eBioscience, utilizando placas de 96 pocillos Maxisorp (Nunc). Previo a la cuantificación propiamente tal, se procedió con la sensibilización de la microplaca, adicionando 100 µL de anticuerpo de captura (1:10), el cual se incubó *overnight* a 4°C. Al día siguiente se procedió a lavar la microplaca 5 veces con solución de lavado, para luego fijar al anticuerpo con 200 µL/pocillo de solución de bloqueo, dejando incubar por 60 min a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se realizaron 5 lavados y, posteriormente, se adicionaron 100µL de estándares y plasmas, en duplicado, y se dejaron incubar *overnight* a 4°C. Luego, se realizaron 5 lavados y se adicionó 100 µL/pocillo del anticuerpo de detección (1:10), se incubó por 60 minutos a temperatura ambiente y se repitieron 5 lavados. Se agregó 100 µL/pocillo del conjugado Avidina-HRP (peroxidasa), se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y finalmente se detuvo la reacción con una solución de parada. La lectura se realizó a 450 nm en lector de microplacas TECAN® Infinite 2000 pro.

Proteína C reactiva ultra sensible

La PCRus fue determinada en el Laboratorio Clínico Sotem de Clínica Bio Bio, para esto se empleó un método turbidimétrico, en sistema automatizado con tecnología Vitros® MicroTip de Ortho Clinical Diagnostics.

Molécula de adhesión célula vascular soluble tipo 1

Para la determinación de sVCAM-1 se realizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima, a través del kit comercial eBioscience, en placas de 12 tiras con 8 pocillos cada una, recubiertas con anticuerpo anti sVCAM-1 humano. El procedimiento consistió en adicionar 50 µL/pocillo de la mezcla de anticuerpo humano conjugado y las muestras, estándares o controles (prediluidos 1:50), y dejarlo incubar a temperatura ambiente por 120 minutos. Transcurrido el tiempo se realizaron 3 lavados y, luego se agregó 100 µL/pocillo de solución sustrato (tetrametilbenzidina), se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se detuvo la reacción con 100 µL/pocillo de solución de parada. La lectura se realizó a 450 nm en lector de microplacas TECAN® Infinite 2000 pro.

Estimación del riesgo cardiovascular

La estimación del RCV se llevó a cabo a través de 3 estrategias, RCV clásico, RCV global y por último, una versión modificada de este.

Para la estimación de RCV clásico, los participantes de este estudio fueron evaluados de acuerdo a los factores de RCV tradicionales, tales como: sexo, edad, hábito tabáquico, presión arterial, diabetes y nivel de colesterol total y HDL. Estos datos se utilizaron para clasificar a cada individuo según el riesgo cardiovascular (RCV) clásico a través de las tablas de Framingham adaptadas a la población chilena, ubicando al grupo de estudio en el cuadrante del rango etario menor (35 a 44 años). (Anexo 5)

Para el riesgo cardiovascular global, según la última recomendación del ministerio de salud de Chile¹³⁰, se considera como base el RCV clásico y dependiendo de la presencia de síndrome metabólico, se aumenta a un nivel más alto de RCV. Según esta misma recomendación, los criterios para determinar la presencia de síndrome metabólico, se basa en la presencia de al menos 3 o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad abdominal: circunferencia de cintura (CC) ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres
2. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento con antihipertensivos
3. Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o en tratamiento con hipolipemiantes
4. HDL < 40 mg/dL hombres o < 50 mg/dL en mujeres
5. Glicemia de ayuna ≥ 100 mg/dL o en tratamiento

Por último, con la finalidad de incluir factores de RCV no clásicos, se consideraron los niveles de tres marcadores: proteína c ultra sensible (PCRus), interleuquina 6 (IL-6) y molécula de adhesión célula vascular soluble tipo 1 (sVCAM-1). Para la estimación se utilizó como base el nivel del RCV global y se agregó 5 puntos a este en el caso de los participantes que tenían al menos uno de estos marcadores aumentados.



Categorización de Variables

Tabla 3. Categorización de variables

Parámetro	Factor	Interpretación
Antropométricos	IMC	Normal 18,5 - 24,9
		Sobrepeso 25 - 29,9
		Obeso ≥ 30
	Obesidad Central (cm)	
	Mujeres	NO <80
		SI ≥ 80
Hombres	NO <90	
	SI ≥ 90	
Hipertensión (mmHg)		NO PA sistólica <130 y/o PA diastólica <85 SI PA sistólica ≥ 130 y/o PA diastólica ≥ 85
Bioquímicos	Hipercolesterolemia (mg/dL)	
	NO <200	
	SI ≥ 200	
	Hipertrigliceridemia (mg/dL)	
	NO <150	
	SI ≥ 150	
	Colesterol HDL bajo (mg/dL)	
	Mujeres	NO ≥ 50
		SI < 50
	Hombres	NO ≥ 40
		SI < 40
	Colesterol LDL alto (mg/dL)	
CT/HDL alta		NO ≤ 5 SI >5
Inflamación y Disfunción Endotelial	PCRus alta (mg/mL)	
	NO ≤ 1	
	SI >1	
	IL-6 alta (pg/mL)	
	NO ≤ 7	
	SI >7	
sVCAM-1 alta (ng/mL)		NO $\leq 1254,2$ SI >1254,2
BDI-II ALTA (puntos)	Sin depresión	0 - 13
	Disfórico	14-19
	Disfórico-depresivo	>19
SISCO ALTA (puntos)	NO	<84,5
	SI	$\geq 84,5$

Fuente: elaboración propia

RESULTADOS

Descripción del grupo en estudio

En base a los participantes del proyecto VRID Asociativo 213.083.027-1.0 de la Universidad de Concepción, que constituyeron un total de 166 estudiantes y, considerando los criterios de exclusión planteados para este trabajo, se obtuvo un grupo de estudio de 155 individuos con una edad promedio de 20,48 ($\pm 1,56$) años, de los cuales el 64,52% correspondió a las carreras de Enfermería y Tecnología Médica; así mismo la participación de individuos de sexo femenino fue mayoritaria, conformando un 78,06% del total de participantes del proyecto final. (Tabla 4)

Tabla 4. Descripción de Participantes

	Proyecto Original (n=166)	Proyecto Final (n=155)
<i>Sexo</i>		
Femenino	130 (78,31)	121 (78,06)
Masculino	36 (21,69)	34 (21,93)
<i>Carrera</i>		
Enfermería	65 (30,16)	62 (40,00)
Fonoaudiología	10 (6,02)	10 (6,45)
Kinesiología	18 (10,84)	16 (10,32)
Medicina	11 (6,63)	10 (6,45)
Obstetricia y Puericultura	23 (13,86)	19 (12,26)
Tecnología Médica	39 (23,49)	38 (24,52)
<i>Excluidos</i>		
Ausencia de Instrumento Psicométrico	5	
Sin datos generales	1	
Sin Muestra Sanguínea	3	
En Tratamiento Antidepresivo	2	

Valores corresponden a: Número de Individuos (%)

Fuente: elaboración propia

Análisis Factorial exploratorio y determinación de confiabilidad de inventario SISCO del estrés académico

La presencia de estrés académico fue evaluada mediante el inventario SISCO de estrés académico. Tal como se mencionó en el apartado de “Materiales y Métodos”, con la finalidad de establecer la pertinencia de la aplicación del instrumento, se realizó la determinación de confiabilidad y análisis factorial del instrumento.

A continuación se presentan los resultados de los análisis factoriales aplicados a cada parte del inventario SISCO:

Parte 1, Dimensión de estresores

El estadístico KMO resultó ser igual a 0.80, y la prueba de Bartlett, resultó estadísticamente significativa $\chi^2(28)=255.829$; $p<0.001$, evidenciando que la realización de un análisis factorial es pertinente.

Al estimar el número de factores, el primer criterio, de Kaiser-Guttman o de raíz latente ¹²⁰, identificó dos factores con valores propios (*eigenvalues*) mayores a 1.0, con autovalores de 3.12 y 1.03 que explicarían el 51.90% de la varianza total de los ítems (Figura 2a). El segundo criterio, de contraste de caída o scree test, mostró a través del gráfico sedimentación la presencia de un factor (Figura 2). Finalmente, el Análisis Paralelo de Horn en base a 5000 muestras aleatorias, apuntó a la existencia de un factor que presentaba un valor propio (3.12) por sobre los valores propios obtenidos por el 95% (percentil 95) de las muestras aleatorias (1.48) (Figura 2b). Dada la evidencia proporcionada por los últimos dos criterios en torno a la solución de un factor, se decidió evaluar la organización de los ítems en esta estructura factorial.

Las cargas factoriales exhibidas en la Tabla 5 muestran que todos los ítems poseen un coeficiente de configuración mayor a 0.3. De esta forma, el factor quedó conformado por los 8 ítems definidos por Barraza para la dimensión de estresores. Al analizar la consistencia interna de los ítems de estresores, se obtuvo un coeficiente Alfa de Cronbach de $\alpha=0.762$, con correlaciones entre los ítems y el total corregido desde $r=0.38$ (ítem 3.1) a $r=0.56$ (ítem 3.5).

Parte 2, Dimensión somatización

Para estos datos el coeficiente de KMO fue igual a 0.87, y la prueba de esfericidad de Bartlett fue estadísticamente significativa $\chi^2(91)=699.135$; $p<0.001$. Ambos criterios evidenciaron que el análisis factorial era adecuado para los datos.

Al estimar el número de factores el criterio de Kaiser-Guttman ¹²⁰, identificó cuatro factores con valores propios (*eigenvalues*) iniciales mayores a 1.0, con autovalores de 5.20, 1.32, 1,08 y 1.02 que explicarían el 61.62% de la varianza total de los ítems (Figura 2c). El scree test, identificó un factor y el Análisis Paralelo de Horn en base a 5000 muestras aleatorias, identificó un factor con valor propio (5.20) superior al percentil 95 de los valores propios obtenidos en las muestras aleatorias (1.68) (Figura 2d). Dada la evidencia proporcionada por los criterios en torno a la solución de un factor, se evaluó la organización de los ítems en esta estructura factorial calculando los coeficientes de configuración para este factor, mediante AEP aplicando rotación oblicua Oblimin directo.

Las cargas factoriales exhibidas en la Tabla 5 muestran que todos los ítems cuentan con un coeficiente de configuración mayor al umbral de 0.30. De esta forma, el factor quedó conformado por los 14 ítems definidos por Barraza para la dimensión de síntomas y reacciones frente al estímulo estresor. Al analizar la consistencia interna de los ítems de somatización, se obtuvo un coeficiente Alfa de Cronbach de $\alpha=0.858$, con correlaciones entre los ítems y el total corregido desde $r=0.31$ (ítem 4.5) a $r=0.67$ (ítem 4.9).



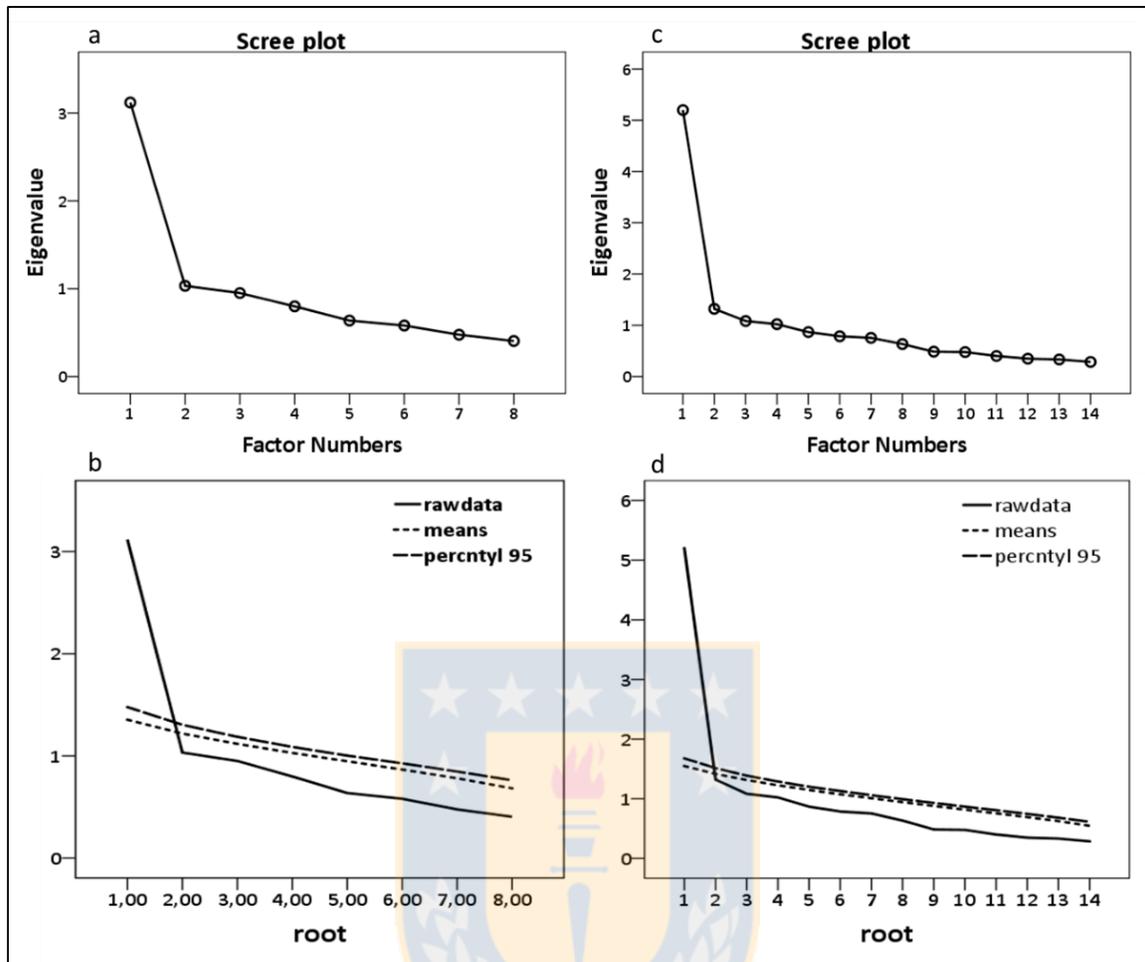


Figura 2. Gráfico de sedimentación y Scree test de análisis paralelo de Horn para las dimensiones de Estresores y Somatización. (a) Gráfico sedimentación Dimensión estresores. (b) Scree test análisis paralelo de Horn dimensión estresores. (c) Gráfico sedimentación dimensión somatización. (d) Scree test análisis paralelo de Horn dimensión somatización.

Fuente: elaboración propia

Parte 3, Dimensión afrontamiento

Para esta parte, el KMO fue de 0.55 y la prueba de esfericidad de Bartlett fue estadísticamente significativa $X^2(15)=48.456$; $p<0.001$. Si bien el estadístico KMO fue bajo, se procedió al análisis factorial dada la significación estadística de la prueba de esfericidad de Bartlett. Al determinar el número de factores, el criterio de Kaiser-Guttman ¹²⁰, identificó dos factores con valores propios (*eigenvalues*) iniciales mayores a 1.0, con autovalores de 1.68 y 1.08 que explicarían el 45.92% de la varianza total de los ítems (Figura 3a). El Análisis Paralelo de Horn en base a 5000 muestras aleatorias, identificó un factor con valor propio (1.68) superior al percentil 95 de los valores propios obtenidos en las muestras aleatorias (1.39) (Figura 3). Dado el acuerdo de los criterios en torno a la solución de un factor, se decidió evaluar la organización de los ítems en esta estructura factorial calculando los coeficientes de configuración para este factor, mediante AEP aplicando rotación oblicua Oblimin directo. Las cargas factoriales evidenciaron que todos los ítems, a excepción de los ítems 5.4 (Práctica religiosa (oraciones o asistencia a misa)) y 5.5 (Búsqueda de información sobre la situación) muestran un coeficiente de configuración mayor a 0.3, ante lo cual se procedió a eliminar el ítem 5.4, repitiéndose el análisis. El resultado de análisis fue similar y el ítem 5.5 mostró nuevamente un coeficiente de configuración menor a 0.3, por lo que se procedió a eliminar este ítem y repetir el análisis. Para los cuatro ítems restantes, el KMO fue de 0.60 y la prueba de esfericidad de Bartlett fue estadísticamente significativa $X^2(6)=37.985$; $p<0.001$. Ante esto se consideró que el análisis era plausible.

El criterio de Kaiser-Guttman ¹²⁰, identificó un factor con un valor propio (*eigenvalues*) inicial mayor a 1.0, con un autovalor de 1.63 explicando el 40.87% de la varianza total de los ítems (Figura 3e). El scree test identificó un factor y el Análisis Paralelo de Horn en base a 5000 muestras aleatorias, identificó un factor con valor propio (1.63) superior al percentil 95 de los valores propios obtenidos en las muestras aleatorias (1.84) (Figura 3f).

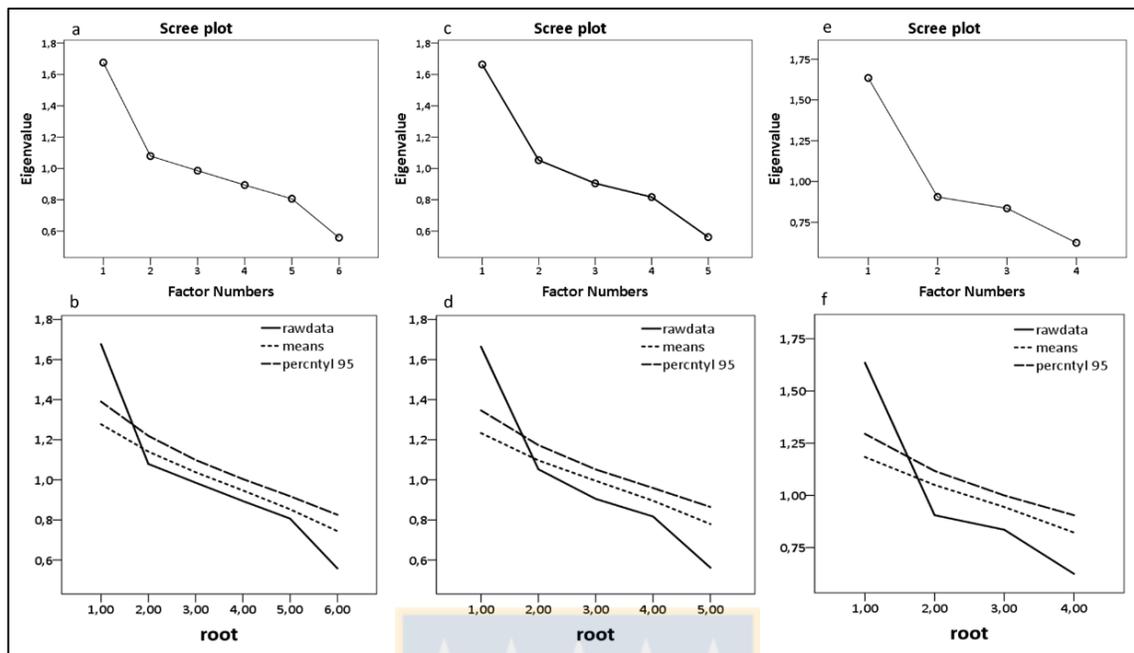


Figura 3. Gráfico sedimentación y Scree test análisis paralelo de Horn para la dimensión Afrontamiento. (a y b) Solución inicial. (c y d) Solución eliminando ítem 5.4 y (e y f) Solución eliminando ítems 5.4 y 5.5

Fuente: elaboración propia

Tabla 5. Matriz de configuración de las dimensiones del Inventario SISCO de estrés académico

Dimensión Estresores		
	Ítem	Factor
3.1	La competencia con los compañeros del grupo	<i>0.430^a</i>
3.2	Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	<i>0.527</i>
3.3	La personalidad y carácter de los profesores	<i>0.601</i>
3.4	Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	<i>0.665</i>
3.5	El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	<i>0.687</i>
3.6	No entender los temas que se abordan en la clase	<i>0.392</i>
3.7	Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	<i>0.404</i>
3.8	Tiempo limitado para hacer el trabajo	<i>0.643</i>
	Autovalor	3.12
	% Varianza total explicada	30.88
Dimensión Somatización		
	Ítem	Factor
4.1	Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	<i>0.427</i>
4.2	Fatiga crónica (cansancio permanente)	<i>0.690</i>
4.3	Dolores de cabeza o migrañas	<i>0.423</i>
4.4	Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	<i>0.340</i>
4.5	Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.	<i>0.324</i>
4.6	Somnolencia o mayor necesidad de dormir.	<i>0.573</i>
4.7	Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	<i>0.645</i>
4.8	Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)	<i>0.694</i>
4.9	Ansiedad, angustia o desesperación	<i>0.744</i>
4.10	Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	<i>0.677</i>
4.11	Conflictos o tendencia a polemizar o discutir	<i>0.601</i>
4.12	Aislamiento de los demás	<i>0.595</i>
4.13	Desgano para realizar tus labores de estudiante	<i>0.595</i>
4.14	Aumento o reducción del consumo de alimentos	<i>0.468</i>
	Autovalor	5.20
	% Varianza total explicada	37.14
Dimensión Afrontamiento		
	Ítem	Factor
5.1	Habilidad asertiva (defender nuestras preferencias o sentimiento sin dañar a otros)	<i>0.373</i>
5.2	Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas	<i>0.533</i>
5.3	Elogios a sí mismo	<i>0.503</i>
5.6	Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)	<i>0.431</i>
	Autovalor	1.64
	% Varianza total explicada	40.87

(a) Las cursivas indican cargas superiores a 0.30

Fuente: elaboración propia

Se evaluó la organización de los ítems en esta estructura factorial calculando los coeficientes de configuración, mediante AEP aplicando rotación oblicua Oblimin directo. Las cargas factoriales exhibidas en Tabla 5 indican un coeficiente de configuración mayor a 0.3 para todos los ítems. De esta forma, el factor quedó conformado por 4 de los 6 ítems definidos por Barraza para la dimensión de afrontamiento. Al analizar la consistencia interna de los ítems de estresores, se obtuvo un coeficiente Alfa de Cronbach de $\alpha=0.516$, con correlaciones entre los ítems y el total corregido desde $r=0.27$ (ítem 5.1) a $r=0.34$ (ítem 5.1).

A partir de los puntajes resultantes se evaluó la relación entre las tres dimensiones identificadas, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson mediante un contraste unilateral (Tabla 6) encontrándose una correlación directa, estadísticamente significativas y con tamaño del efecto medio entre la dimensión de somatización y la de estresores ($r(152)=0.58$; $p<0.01$), las cuales también se correlacionan con pregunta 2 del instrumento, que apunta identificar el nivel de autopercepción del nivel de estrés académico (Tabla 6). Es interesante mencionar, que la dimensión de afrontamiento no presentó correlaciones significativas con ninguna de las otras mediciones, ni con somatización ($r(152)=-0.02$; $p=0.78$), ni estresores ($r(152)=-0.09$; $p=0.26$), ni tampoco con la pregunta global de estrés ($r(152)=-0.02$; $p=0.79$).

Luego, para evaluar si es posible extraer un puntaje único desde el inventario SISCO, se realizó un AFE de segundo orden para evaluar si efectivamente las tres dimensiones identificadas tributan a un solo factor general. En éste, el KMO fue de 0.55 y la prueba de esfericidad de Bartlett fue estadísticamente significativa $\chi^2(3)=62.250$; $p<0.001$, apoyando la realización del análisis factorial. El criterio de Kaiser-Guttman ¹²⁰, identificó un factor con un valor propio (*eigenvalues*) inicial de 1.59 que explicarían el 52.99% de la varianza total de los ítems (Figura 4a), mientras que el análisis Paralelo de Horn en base a 5000 muestras aleatorias, identificó un factor con valor propio (1.59) superior al percentil 95 de los valores propios obtenidos en las muestras aleatorias (1.23) (Figura 4b).

Tabla 6. Correlación de Pearson entre las dimensiones del Inventario SISCO de estrés académico

	1	2	3	4
1	0.76 ^a			
2	0.58**	0.86 ^a		
3	-0.09	-0.02	0.52 ^a	
4	0.45**	0.54**	-0.02	-

1) SISCO – Estresores 2) SISCO – Somatización 3) SISCO – Afrontamiento
4) Segunda Parte SISCO (autopercepción del estrés académico)

$N = 152$; ** $p < 0.01$;

^aCoefficiente de confiabilidad Alfa de Cronbach

Fuente: elaboración propia



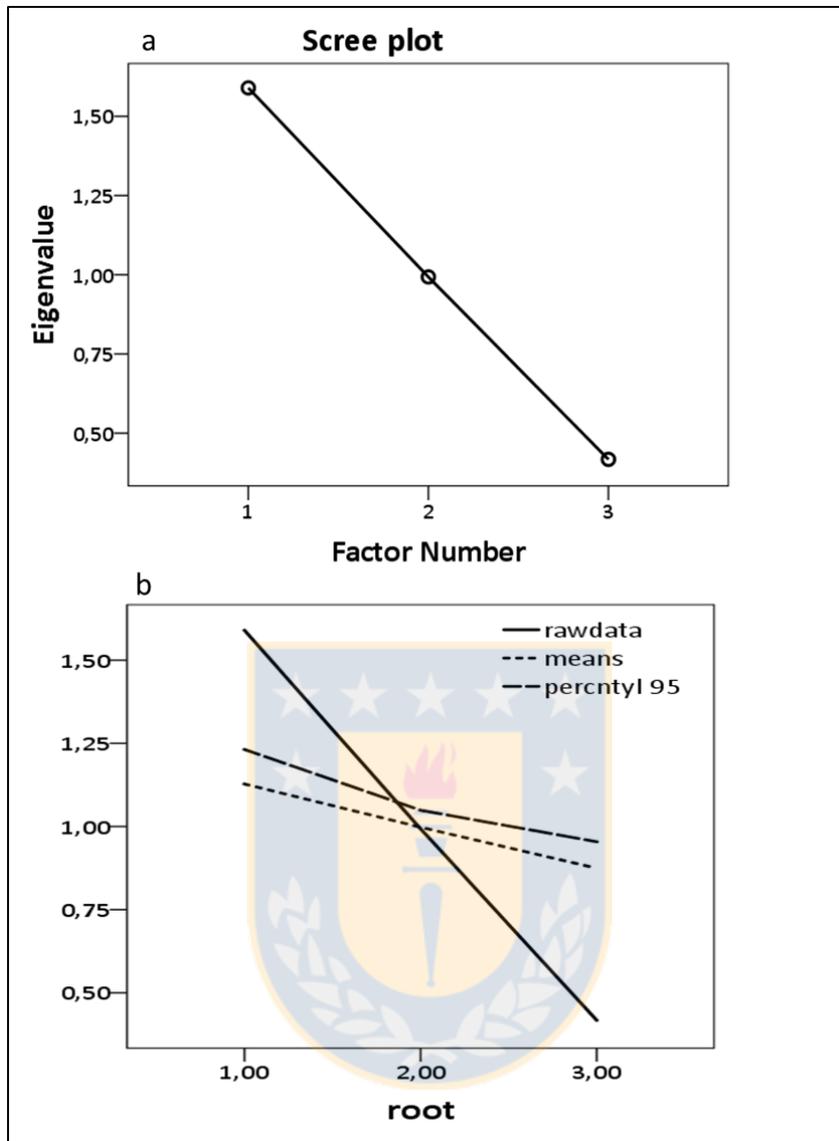


Figura 4. Análisis Factorial de segundo orden. (a) Gráfico sedimentación y (b) Scree test análisis paralelo de Horn.

Fuente: elaboración propia

Al evaluar la organización de los ítems en esta estructura factorial calculando los coeficientes de configuración para este factor, mediante AEP aplicando rotación oblicua Oblimin directo se observa que tanto estresores como somatización muestran un coeficiente de configuración mayor a 0.3, no así el afrontamiento (Tabla 7).

Para facilitar la comparación de los puntajes de este estudio con investigaciones previas, se calculó también la confiabilidad total del instrumento, obteniendo un coeficiente Alfa de Cronbach de $\alpha=0.86$, con correlaciones entre los ítems y el total corregido desde $r=0.02$ (ítem 5.1) a $r=0.68$ (ítem 4.9).

Tabla 7. Matriz de configuración resultante del análisis factorial de segundo orden

Ítem	Factor
Dimensión Estresores	<i>0.888^a</i>
Dimensión Somatización	<i>0.878</i>
Dimensión Afrontamiento	<i>-0.171</i>
Autovalor	1.59
% Varianza total explicada	52.99

(a) Las cursivas indican cargas superiores a 0.30

Fuente: elaboración propia

Finalmente, se calculó el puntaje total de cada uno de los tres factores mediante la sumatoria de los ítems y se realizó un análisis descriptivo de los mismos. En la Tabla 8 se sugiere que, con fines interpretativos, un puntaje inferior al percentil 25 en cualquier factor sea considerado como Nivel bajo de estrés académico, un valor igual o mayor al percentil 25 y bajo el percentil 75 como Nivel medio, y un puntaje igual o mayor al percentil 75 como Nivel alto.

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de los puntajes totales de cada dimensión del Inventario SISCO de estrés académico

Estadísticos	Dimensión 1 (Estresores)	Dimensión 2 (Somatización)	Dimensión 3 (Afrontamiento)	Instrumento completo
Media aritmética	24.41	39.72	12.13	76.26
Desviación estándar	5.04	9.16	2.57	12.88
Percentil 25	21	33	11	67
Percentil 50	24	40	12	76.5
Percentil 75	28	46	14	84.5
Asimetría	0.066	0.170	-0.245	0.059
Curtosis	-0.451	-0.237	0.035	-0.190
Niveles de interpretación				
Bajo (Q1)	≤20	≤32	≤10	≤66
Medio (Q2)	21-27	33-45	11-13	67-84.5
Alto (Q3)	≥28	≥46	≥14	≥84.5

Fuente: elaboración propia



Evaluación de Estrés Académico

Una vez establecida la pertinencia de la utilización del instrumento de medición para estrés académico, se procedió a realizar el análisis propiamente tal de los resultados. En cuanto a las medidas de tendencia central y dispersión obtenidas del inventario SISCO (Tabla 9), es posible observar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos (t student; $p < 0,05$), dado por un mayor puntaje promedio (y mediana) en el grupo de las mujeres.

Tabla 9. Puntaje en Inventario SISCO del estrés académico según sexo

	n	Media (D.E.)	Mediana	Q1-Q3	Valor p
Mujeres	121	77,68 (14,20)	78,00	71-87	0,0008
Hombres	34	64,47 (20,10)	68,00	58-76	

Fuente: elaboración propia

Como se mencionó al principio de este trabajo, el inventario SISCO del estrés académico no se encuentra validado en contexto chileno, por lo que no existe un baremo del instrumento que permita categorizar a los individuos en niveles de estrés académico; sin embargo, en base al AFE y determinación de confiabilidad realizado, se establecieron puntos de corte correspondientes a los rangos intercuartílicos encontrados (Tabla 8). En la Tabla 10, se muestra el número de individuos que se encuentran en los diferentes rangos intercuartílicos, donde se aprecia que un mayor porcentaje de mujeres se encuentra dentro del 75% de puntaje más alto (Q2+Q3) del instrumento, con una diferencia estadísticamente significativa en relación al grupo de los hombres (t student; $p < 0,05$).

Tabla 10. Clasificación de nivel de Estrés Académico según sexo

Sexo	Q1	Intervalo	Q2+Q3	Intervalo	Valor p
Mujeres	23(19,01)	0 - 66	98(80,99)	67 - 111	0,0074
Hombres	14(32,56)	0 - 65	20(58,82)	67 - 99	

Valores corresponden a: Número de Individuos (%)

La clasificación de los individuos se basa en los puntajes de corte: Q1 ≤ 66 ; Q2 66 – 84,5; Q3 $\geq 84,5$

Fuente: elaboración propia

Evaluación de nivel de sintomatología depresiva

En cuanto a la sintomatología depresiva, esta fue evaluada a través del inventario de depresión de Beck segunda versión (BDI-II). En la Tabla 11 se muestran las medidas de tendencia central y dispersión, separadas por sexo, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos (t student; $p < 0,05$). Cabe destacar que, a pesar de que media y mediana no alcanzan la clasificación de sintomatología depresiva clínicamente significativa (puntaje > 19), en el caso de las mujeres, estas se encuentran dentro del rango de sintomatología disfórica; a diferencia de los hombres, cuya media y mediana, se encuentran dentro de la clasificación de ausencia de sintomatología tanto disfórica como depresiva.

Esta diferencia por sexo, se observa de mejor manera en la Tabla 12, donde se muestra que la presencia de síntomas asociados a depresión fue más significativo en mujeres que en hombres ($p = 0,0132$).

Tabla 11. Puntaje en Inventario de Depresión de Beck II según sexo

	n	Media	D.E.	Mediana	Q1	Q3	Valor p
Mujeres	121	14,70	7,79	13,00	9,00	19,00	0,0108
Hombres	34	10,94	6,38	10,00	6,00	16,00	

Fuente: elaboración propia

Tabla 12. Clasificación de nivel sintomatología depresiva según sexo

	Sin Depresión	Disfórico-Depresivo	Valor p
Mujeres	53 (43,80)	29(23,97)	0,0132
Hombres	21 (48,84)	2(4,65)	

Valores corresponden a: Número de Individuos (%)

Fuente: elaboración propia

Cuantificación de parámetros antropométricos y biomarcadores clásicos de riesgo cardiovascular

Luego de determinar la presencia de sintomatología clínicamente depresiva, y puntaje en el instrumento SISCO del estrés académico, se procedió a separar por un lado, a los individuos sin y con sintomatología depresiva (BDI baja y alta, respectivamente) y por otro, a aquellos con puntajes ≤ 66 (Q1) y > 66 (Q2+Q3) en la encuesta para estrés académico. Lo anterior se realizó con el objetivo

de comparar dichos grupos en términos de sus parámetros antropométricos, perfil lipídico, presencia de síndrome metabólico y hábito tabáquico. La Tabla 13 muestra promedios de estos parámetros en población general, y valor p entre los grupos antes mencionados. De igual forma en la Tabla 14 se muestra dicha comparación en población de sexo femenino. En ambos, población general y en mujeres, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (t student; $p>0,05$). Para el caso de los hombres, el análisis se realizó solo para estrés académico (Tabla 15) puesto que para sintomatología depresiva el número de participantes resultó bajo. En este caso sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en los parámetro de presión sistólica y colesterol LDL (t student; $p<0,05$).

Tabla 13. Marcadores de RCV en población general según presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa y de estrés académico

Parámetros	BDI-II baja (n=116)	BDI-II alta (n=39)	p-valor	Q1 (n=37)	Q2+Q3 (n=118)	Valor p
Circunferencia de Cintura (cm)	80,1	79,95	0,9455	79,45	80,26	0,6829
IMC (Kg/m ²)	23,68	23,83	0,8377	23,55	23,76	0,7653
PA Sistólica (mm/Hg)	119,3	118,6	0,6045	119,1	119,2	0,9398
PA Diastólica (mm/Hg)	73,16	71,58	0,3443	74,68	72,27	0,1244
Triglicéridos (mg/dL)	80,49	79,03	0,8956	76,65	81,31	0,6549
Colesterol (mg/dL)	110	106,1	0,5216	108,4	109,4	0,8545
Colesterol HDL (mg/dL)	33,87	33,84	0,9867	33,92	33,85	0,9687
Colesterol LDL (mg/dL)	59,83	56,48	0,369	59,16	59,16	0,9997
Colesterol total/Colesterol HDL	3,374	3,155	0,1961	3,324	3,332	0,9606
Con Síndrome Metabólico	19	5	0,5953	2	22	0,0521
Tabaquismo	23	5	0,7542	5	23	0,5091

Clasificación BDI-II baja corresponde a puntajes ≤ 19

Clasificación BDI-II alta corresponde a puntajes > 19

Clasificación Q1 corresponde a puntaje ≤ 66 en encuesta SISCO

Clasificación Q2+Q3 corresponde a puntaje > 66 en encuesta SISCO

Fuente: elaboración propia

Tabla 14. Marcadores de RCV en mujeres según presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa y de estrés académico

Parámetros	BDI-II baja (n=92)	BDI-II alta (n=29)	p-valor	Q1 (n=23)	Q2+Q3 (n=98)	Valor <i>p</i>
Circunferencia de Cintura (cm)	76,79	79,4	0,2244	75,98	78,86	0,2080
IMC (Kg/m ²)	23,12	23,73	0,4346	23,13	23,54	0,6249
PA Sistólica (mm/Hg)	119,4	118,8	0,7221	120,2	118,3	0,2373
PA Diastólica (mm/Hg)	74,43	71,17	0,085	73,83	71,64	0,2597
Triglicéridos (mg/dL)	79,64	78,97	0,955	75,26	81,76	0,6167
Colesterol (mg/dL)	113,5	106,1	0,3442	113,3	109,3	0,5794
Colesterol HDL (mg/dL)	34,47	34,14	0,8835	34,57	34,26	0,8899
Colesterol LDL (mg/dL)	62,79	56,21	0,1564	63,69	58,46	0,2475
Colesterol total/Colesterol HDL	3,365	3,12	0,0811	3,378	3,271	0,5613
Con Síndrome Metabólico	12	5	0,5704	1	16	0,1268
Tabaquismo	18	4	0,4821	4	18	0,9127

Clasificación BDI-II baja corresponde a puntajes ≤19

Clasificación BDI-II alta corresponde a puntajes >19

Clasificación Q1 corresponde a puntaje ≤66 en encuesta SISCO

Clasificación Q2+Q3 corresponde a puntaje >66 en encuesta SISCO

Fuente: elaboración propia

Tabla 15. Marcadores de RCV en hombres según presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa y de estrés académico

Parámetros	Q1 (n=14)	Q2+Q3 (n=20)	Valor <i>p</i>
Circunferencia de Cintura (cm)	85,14	87,15	0,6032
IMC (Kg/m ²)	24,24	24,84	0,6821
PA Sistólica (mm/Hg)	117,3	123,5	0,0366
PA Diastólica (mm/Hg)	76,07	75,35	0,7913
Triglicéridos (mg/dL)	78,93	79,15	0,9908
Colesterol (mg/dL)	100,4	110,2	0,2264
Colesterol HDL (mg/dL)	32,86	31,85	0,7688
Colesterol LDL (mg/dL)	51,71	62,52	0,0343
Colesterol total/Colesterol HDL	3,236	3,63	0,2709
Con Síndrome Metabólico	1	6	0,1047
Tabaquismo	2	4	0,1515

Clasificación Q1 corresponde a puntaje ≤66 en encuesta SISCO

Clasificación Q2+Q3 corresponde a puntaje >66 en encuesta SISCO

Fuente: elaboración propia

Cuantificación biomarcadores no clásicos de riesgo cardiovascular

A partir de la determinación de PCRus, IL-6 y sVCAM-1, en la Tabla 16 se muestran las medidas de tendencia central y dispersión separadas por sexo, con una diferencia estadísticamente significativa en solo en los niveles de sVCAM-1 (t student; $p < 0,05$), en el que a pesar de encontrar una diferencia significativa asociada a género, ambos presentan un promedio alto del biomarcador (>1254 ng/mL), correspondiente al 83,75% de la población total evaluada (Tabla 17).

Luego, se procedió a evaluar si la presencia de los factores de PCRus, IL-6 y sVCAM-1 alterados se relacionaba con la variable sexo (Tabla 17), encontrando resultados significativos en PCRus alta la cual fue más frecuente en mujeres (t student; $p < 0,05$).

Finalmente, a través de las pruebas Chi cuadrado (χ^2) y t student, las variables PCRus, IL-6 y sVCAM-1, arrojaron valores $p > 0,05$ al considerar la presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa o puntajes correspondientes a Q2 y Q3 de la encuesta SISCO del estrés académico. (Datos no mostrados)

Estimación de riesgo cardiovascular considerando factores clásicos y no clásicos.

El riesgo cardiovascular (RVC) se calculó utilizando 3 estrategias, la primera, a través de las tablas de Framingham adaptadas a población chilena, que considera factores de riesgo cardiovascular clásicos, y con las cuales el 100% de los individuos obtuvo un RCV bajo (Figura 5a). La segunda, fue considerando el consenso 2014: “Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares” del ministerio de salud de Chile¹³⁰, donde en base al nivel obtenido con el método anterior, se aumenta de nivel de RCV, sumando 5 puntos, a aquellos individuos que presenten síndrome metabólico, lo que permitió la reestratificación de 24 individuos (15,48%) a un nivel de riesgo moderado (Figura 5b). Por último, el RCV fue calculado según el consenso 2014 del ministerio de salud de Chile y, en base a la presencia de biomarcadores de RCV no clásicos (PCRus, IL-6 y/o sVCAM-1), en este caso se parte con el puntaje obtenido en el cálculo recomendado por el ministerio de salud de Chile y se reclasifica a un nivel de RCV superior, sumando 5 puntos más, a aquellos individuos que presenten algunos de estos biomarcadores elevados, lo que generó la reestratificación de 71 individuos a un nivel de riesgo moderado y, a 13 a un nivel de riesgo alto (Figura 5c).

Tabla 16. Factores de RCV no clásicos según sexo

Parámetro	Mujeres			Hombres			Valor <i>p</i>		
	n	Media (D.E.)	Mediana	Q1- Q3	n	Media (D.E.)		Mediana	Q1-Q3
PCRus (mg/L)	119	1,43 (1,82)	0,67	0,26-1,97	33	0,86 (1,16)	0,35	0,22-0,85	0,0915
IL-6 (pg/mL)	117	2,72 (2,89)	1,95	1,18-2,92	33	2,77 (4,10)	1,37	0,90-2,95	0,9381
sVCAM-1 (ng/mL)	60	1851,93 (616,85)	1845,76	1339,49- 2267,29	20	2335,25 (807,87)	2401,61	1500,68- 2924,07	0,0064

Fuente: elaboración propia

Tabla 17. Factores de RCV no clásicos alterados según sexo

Parámetro	Mujeres n(%)	Hombres n(%)	Total n(%)	Valor <i>p</i>
PCRus alta	52 (88,14)	7 (11,86)	59 (38,81)*	0,0376
IL-6 alta	8 (66,67)	4 (33,33)	12 (8,00)*	0,3498
sVCAM-1 alto	49 (73,13)	18 (26,87)	67 (83,75)*	0,3817

*Porcentaje respecto al total de individuos evaluados

Fuente: elaboración propia

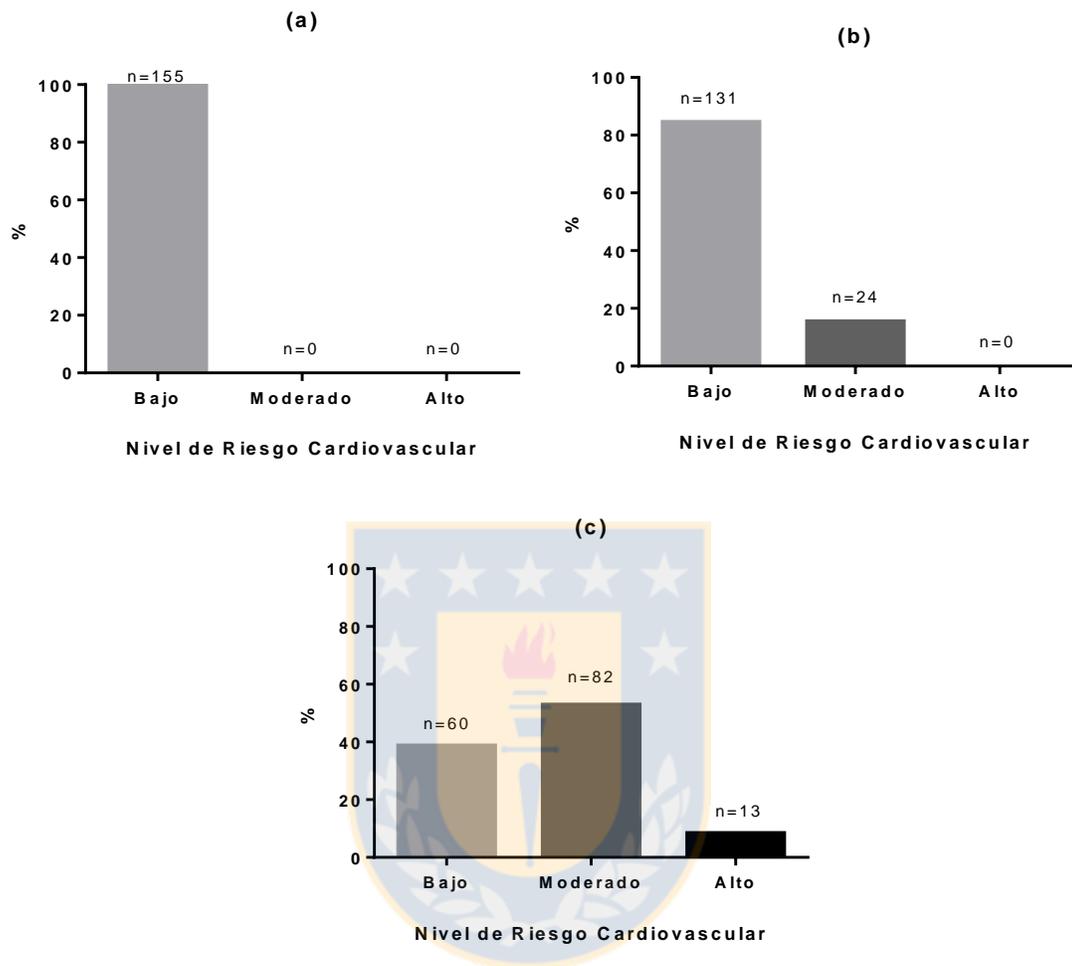


Figura 5. Nivel de Riesgo Cardiovascular. (a) RCV clásico¹³¹ (b) RCV Global¹³⁰ (c) RCV Global Modificado
 Fuente: elaboración propia

Luego de estimar el RCV, se procedió a establecer, en cada uno de los niveles de RCV global y RCV global modificado, la presencia de sintomatología depresiva y de estrés académico. Así, en la figura 6a y 6b se muestra el número de individuos que presentaron sintomatología depresiva y estrés académico, respectivamente, para los niveles de RCV global bajo y moderado. En ambos casos (sintomatología depresiva y estrés académico) la prueba chi cuadrado arrojó un valor $p > 0.05$.

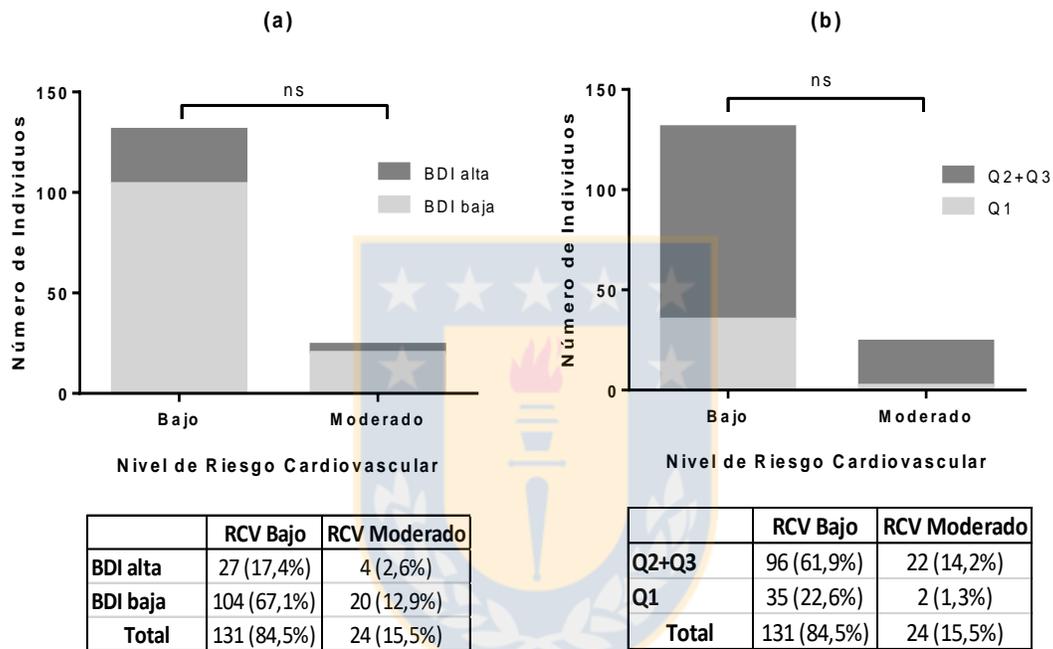


Figura 6. Presencia de sintomatología depresiva y estrés académico por nivel de RCV Global (a) Sintomatología Depresiva (b) Estrés Académico

Fuente: elaboración propia

En el caso de la estimación de RCV global modificado (Figura 5c) se realizó el mismo procedimiento antes descrito. En la figura 7a, se muestra el número de individuos sin y con sintomatología depresiva presentes en cada uno de los niveles de RCV global modificado, cuyo valor p, obtenido a través de la prueba chi cuadrado, resultó no significativo; a diferencia del análisis para el caso de estrés académico (Figura 7b), donde el valor $p < 0,0001$.

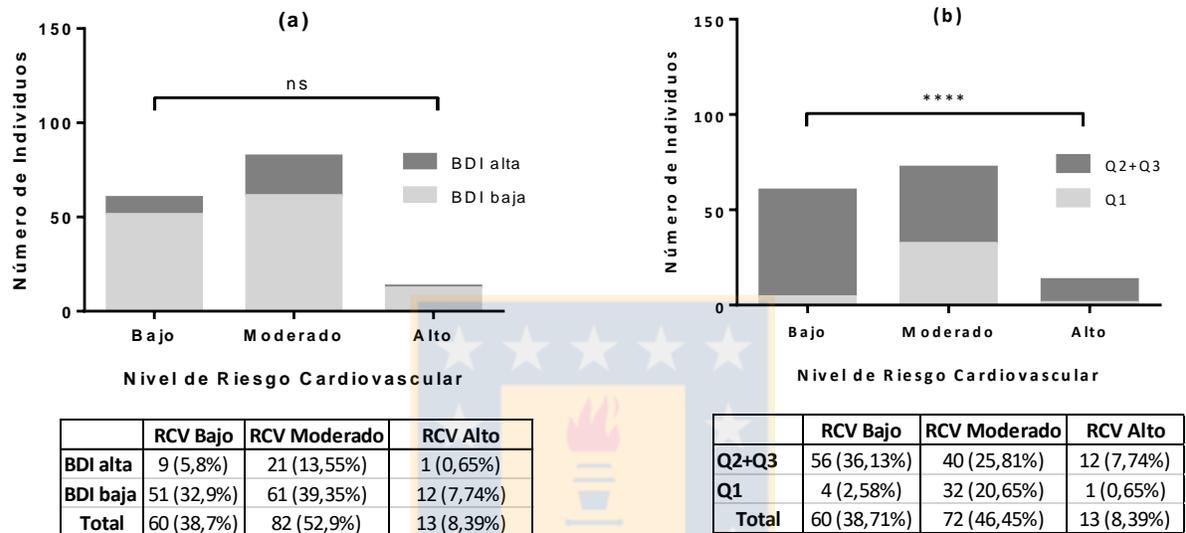


Figura 7. Presencia de sintomatología depresiva y estrés académico por nivel de RCV Global Modificado. (a) Sintomatología Depresiva (b) Estrés académico

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

La depresión es una alteración patológica del estado de ánimo, caracterizada por un descenso del humor que termina en tristeza, acompañado de diversos síntomas y signos que persisten por a lo menos 2 semanas.¹³² Como factor desencadenante se ha postulado al estrés crónico (ej. Estrés académico), que además influiría en la incidencia, severidad y curso de estados de depresión, a través de una serie de mecanismos que incluirían en aumento de la actividad del eje HHA y una alteración en el proceso de retroalimentación negativa de este, siendo este último, postulado como una de las causas de desregulación del sistema inmune, caracterizado fundamentalmente por la activación de la producción de citoquinas proinflamatorias; y de la alteración de vías centrales de la monoaminas (serotonina, dopamina y noradrenalina). Lo anterior, explicaría en parte el hecho de que, tanto el estrés crónico, como la depresión sean considerados cuadros inflamatorios sistémicos¹³³, siendo dicha inflamación crónica la que tendría un rol clave en la patogénesis de enfermedades como las de tipo cardiovascular²⁸, las que se caracterizan por la presencia de disfunción endotelial y aterosclerosis¹⁰⁴, dos fenómenos en los que se ha descrito la presencia, en su origen y desarrollo, de marcadores inflamatorios.

En relación a las ECV, resulta relevante destacar que, primero, la estimación de RCV se realiza a través de las Tablas de Framingham que consideran una población mayor de 35 años, y se basan en marcadores antropométricos y bioquímicos clásicos; y segundo, existe un constante aumento de las ECV en términos de morbilidad. Estos dos aspectos, hacen pensar que sería importante considerar otros factores, como estrés académico y depresión, que estén influyendo, en edades más tempranas (<35 años), en el desarrollo de ECV. Lo anterior, permitiría identificar a aquellos individuos que presentan un RCV subestimado debido a la no consideración de otros tipos de factores, con el objetivo de intervenir en estos y así, evitar la aparición de, factores RCV clásicos en el futuro, o incluso de ECV.

Análisis de confiabilidad y análisis factorial exploratorio de la encuesta SISCO del estrés académico

En relación a lo anterior, lo primero que se procedió a realizar en este trabajo fue determinar la presencia de estrés académico y sintomatología depresiva clínicamente significativa, en individuos con una edad promedio de $20,48 \pm 1,55$ años, a través de instrumentos psicométricos que incluyeron el inventario SISCO del estrés académico y la segunda versión del inventario de depresión de Beck (BDI-II). En el caso de Inventario SISCO, tal como se comentó en apartados anteriores, no se encontraba validado en nuestro país, así que adicionalmente se realizó un análisis factorial

exploratorio (AFE) y se determinó la confiabilidad del instrumento (datos en proceso de publicación). En la dimensión de estresores, cuyo objetivo es identificar la frecuencia con que el individuo valora como estímulos estresores a las demandas del medio, presenta un factor adecuadamente definido, donde todos los ítems alcanzan cargas significativas. Adicionalmente, presenta una buena confiabilidad¹³⁴ y sus ítems evidencian una adecuada capacidad discriminativa ($r > 0.30$) (Tabla 2).

La dimensión de somatización, compuesta por indicadores de desequilibrio, es decir síntomas o reacciones frente al estímulo estresor, también presenta un factor adecuadamente definido, donde todos los ítems alcanzan cargas significativas, presentando también una buena confiabilidad ¹³⁴ y sus ítems también evidencia una adecuada capacidad discriminativa ($r > 0.30$) (Tabla 2).

La dimensión de afrontamiento, que tiene por finalidad identificar el uso de estrategias por parte del individuo para afrontar las demandas del medio, presentó dificultades ya que al realizar el AFE debieron ser eliminados dos ítems sucesivamente, al no alcanzar cargas factoriales significativas. Adicionalmente, el factor resultante con los cuatro ítems restantes mostró una confiabilidad cuestionable ¹³⁴. Aunque un menor número de ítems puede explicar la menor confiabilidad ¹²⁴, los resultados contrastan con lo reportado por Malo Salavarieta, quien refiere para la dimensión de afrontamiento una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.7) en estudiantes universitarios de Colombia ⁶⁶. Es interesante considerar que la población Colombiana y la población Chilena son diferentes no sólo desde el punto de vista geográfico, sino que también sociocultural, lo que se ve reflejado en que los ítems eliminados durante el proceso de análisis (práctica religiosa y búsqueda de información sobre la situación) tienen que ver más con prácticas socioculturales que pueden diferir entre Colombia y Chile, que con las capacidades propias de cada individuo.

Pero quizás lo más relevante es que el afrontamiento (coping) es un constructo multidimensional, que no es parte constituyente del estrés académico sino un factor asociado que permite moderarlo y que ha sido definido como “aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas o internas que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos del individuo” ¹³⁵. Es un proceso dinámico que implica una permanente evaluación por parte del individuo a fin de implementar estrategias que apunten por un lado a la “acción”, es decir acciones orientadas a modificar o alterar el problema y por otro lado a la “emoción”, es decir acciones que ayudan a regular las respuestas emocionales a las que el problema da lugar. Esto no solo muestra que el afrontamiento es un

constructo diferente, sino que respalda su exclusión en el análisis factorial de segundo orden y la ausencia de correlación con las dimensiones de estresores y somatización. Además, el afrontamiento, al ser un constructo multidimensional, es difícil medirlo adecuadamente con seis o cuatro preguntas existiendo instrumentos psicométricos que apuntan específicamente a su medición ¹³⁶, como por ejemplo el inventario de estrategias de afrontamiento que mide 8 factores de esta variable en 40 ítems ¹³⁷, el inventario Multidimensional de Afrontamiento que mide 5 dimensiones en 70 ítems ¹³⁸, la Escala de Afrontamiento frente a Riesgos Extremos que mide 2 factores en 36 ítems ¹³⁹ y Escala de Afrontamiento para Adolescentes que mide 18 dimensiones en 80 ítems ¹⁴⁰, sólo por mencionar algunos.

Considerando lo anterior y si bien la estructura factorial así como la confiabilidad de las dimensiones de estresores y somatización son teóricamente plausibles y apoyan el uso del inventario SISCO de estrés académico, es necesario plantear la posibilidad de prescindir de la dimensión de afrontamiento (lo cual necesariamente debe ser confirmado con más estudios al respecto).

En relación a confiabilidad del instrumento, como ya se indicó, tanto la dimensión de estresores como la de somatización, presenta buenas confiabilidades, no así la dimensión de afrontamiento. También se calculó la confiabilidad total del instrumento (considerando la dimensión de afrontamiento) que resultó muy buena ¹³⁴ y similar a la reportada por Barraza y por otros estudios ^{66,141-143}.

Las dimensiones de estresores y somatización muestran correlaciones directas entre sí, esperables dado que ambas dimensiones forman parte del constructo del estrés académico. Más aún, también se correlacionan con la pregunta global de estrés del inventario SISCO, lo que presenta evidencia de la validez de criterio de estas dos dimensiones, pues coinciden con la apreciación general del sujeto.

En consecuencia, las dimensiones de somatización y estresores del inventario SISCO constituyen instrumentos con evidencia de validez y confiabilidad para usar en investigación y aproximaciones diagnósticas. Sin embargo, el uso en la toma de decisiones, como instrumento de monitoreo del estrés académico, requiere de estándares psicométricos más exigentes ^{124,144}.

Adicionalmente, para facilitar y definir un punto de corte, en este estudio se propuso una clasificación de los puntajes de los sujetos basados en los percentiles 25 y 75. Estos baremos se proponen sólo como una referencia, dejando como línea de investigación futura, la construcción de baremos en una muestra más amplia y heterogénea, que además permita realizar un análisis

factorial confirmatorio para definir, entre otras cosas, la necesidad de prescindir de alguna parte del instrumento, como por ejemplo la dimensión de afrontamiento.

Presencia de estrés académico y sintomatología depresiva

En cuanto al análisis del inventario SISCO del estrés académico y, en base a los puntos de cortes resultantes del análisis antes descrito, en este trabajo de encontraron diferencias según género en el puntaje promedio obtenido en la encuesta, sin embargo, no es posible establecer presencia o ausencia de estrés académico debido a la falta de puntos de cortes para la interpretación del instrumento, pese a esto, como referencia se puede mencionar el trabajo de Jaimes Parada, quien en un estudio similar, describió un nivel medio de estrés académico en el percentil 50¹⁴³, que corresponde a un puntaje de 76 en el presente estudio, razón por la cual se decidió fusionar los rangos Q2 y Q3 para los análisis subsiguientes. Según lo anterior, en este trabajo se encontró una dependencia del nivel de estrés académico en relación al género ($p < 0,01$), siendo mayor en el caso de las mujeres, lo que de manera similar se ha encontrado en otros estudios que muestran el predominio de estrés académico en sexo femenino^{59,145-147}.

En cuanto a la sintomatología depresiva, el BDI-II permitió agrupar a los individuos en 3 categorías: sin depresión, disfórico (tristeza) y disfórico-depresivo, en el caso de las mujeres, en promedio obtuvieron un puntaje que las clasificó en la categoría “disfórico”, y a los hombres en la de “sin depresión” ($p < 0,05$), lo cual concuerda con innumerables estudios que revelan que las mujeres son más 2 a 3 veces más propensas de sufrir trastornos de ánimo que los hombres, en especial depresión¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. En cuanto a la prevalencia de sintomatología depresiva, los resultados encontrados mantienen relación con la última encuesta nacional de salud, que muestra una prevalencia de un 17,2%⁶ versus 20% en este trabajo, igualmente se mantiene la diferencia por género, con una prevalencia de 8,5% en hombres y 25,7% en mujeres entre los 15 y 24 años de edad en la encuesta nacional de salud; y, de 2% y 29% en hombres y mujeres, respectivamente, que participaron en este estudio.

Para explicar la diferencia de género en términos de sintomatología depresiva, se describen una serie de hipótesis, entre ellas, la que destaca el rol de las hormonas reproductivas, esencialmente estrógenos y progesterona, lo que podría explicar el hecho de que antes de la adolescencia, los niños y las niñas padecen depresión con aproximadamente la misma frecuencia¹⁵¹. Pero, en la adolescencia, las niñas tienen más probabilidades de padecer depresión que los niños. Otra posible explicación, estaría dada por factores de tipo psicosocial, fundamentalmente 2, aquellos culturales

y sociales que podrían determinar una vulnerabilidad diferencial en cada género a la depresión, a través de su influencia en el desarrollo emocional, social y cognitivo de mujeres y hombres; y por otro lado, la existencia de diferencias en la exposición a circunstancias de adversidad favorecedoras de depresión¹⁵². El primer caso está dado por procesos de socialización, roles y estereotipos, que explicarían, por ejemplo, el hecho de que la baja autoestima corporal en las mujeres sería un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos, como la depresión; otro ejemplo podría ser que, en comparación con los niños, las niñas tienden a necesitar un mayor grado de aprobación y de éxito para sentirse seguras.¹⁵³ Finalmente, en comparación con los niños, las niñas pueden sufrir más dificultades, como la pobreza, la falta de educación, el abuso sexual infantil y otros traumas. Un estudio demostró que más del 70% de las niñas deprimidas tuvieron un evento difícil o estresante antes de un episodio depresivo, a diferencia de solamente el 14% de los niños.¹⁵⁴ También se han observado diferencias entre género en cuanto a la sensibilidad a eventos vitales¹⁵⁵, que en mujeres se relacionan con problemas interpersonales, que tienen lugar a lo largo de toda la vida y que podrían generar una vulnerabilidad si se presentan de manera temprana; y en hombres estaría más bien dados por situaciones relacionadas con el trabajo y divorcio, dos eventos que tienen lugar en la vida adulta.

Debido a lo anterior, no resulta extraña la idea de que las mujeres, al ser más vulnerables en etapas tempranas, en términos de relaciones interpersonales y/o enfrentamiento a escenarios adversos, que constituyen situaciones de estrés, estas desarrollen esquemas cognitivos disfuncionales (vulnerabilidad psicológica) que se traduzcan, en etapas posteriores, en el desarrollo de otros tipos de estrés (laboral, por duelo, etc.) o incluso depresión.

Factores clásicos de riesgo cardiovascular según presencia de sintomatología depresiva y estrés académico

Cuando se compararon factores clásicos de RCV en presencia y ausencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa o en individuos clasificados en Q1 en relación a Q2 y Q3 de la encuesta de estrés académico, no se encontraron diferencias significativas en la población general ni separando a los individuos por sexo. En general, la población estudiada mostró parámetros antropométricos y bioquímicos dentro de los rangos referenciales según sexo (a excepción del colesterol HDL), lo que no es de extrañar si se considera que la población estudiada está constituida por individuos jóvenes con una edad promedio de 20 años. Esto concuerda con otros estudios realizados en población universitaria¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ y con la encuesta nacional de salud 2009-2010 que muestra, comparando con el rango etario más cercano, de 15 a 24 años de edad, que los factores

clásicos de RCV, como circunferencia de cintura, IMC, presión arterial y perfil lipídico, en promedio, se encuentran dentro de valores considerados como “normales” . En cuanto al colesterol HDL, si bien no hay reportes de que en estudiantes universitarios chilenos en promedio esté disminuido, Alarcón y cols. en 2015 describen una prevalencia de un 51% de niveles de colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, en una muestra de 177 estudiantes universitarios de primer año¹⁵⁹. Otro resultado interesante de destacar es que junto a los niveles disminuidos de colesterol HDL, la presión sistólica (>130 mmHg) y la obesidad abdominal, fueron los criterios de determinación de síndrome metabólico (SM) que se presentaron con mayor frecuencia. El síndrome metabólico, es un conjunto de alteraciones físicas y metabólicas, que duplica el RCV y quintuplica el riesgo de desarrollar diabetes mellitus además de aumentar el riesgo de hígado graso y litiasis biliar entre otros¹⁶⁰. En la población de estudio la prevalencia de SM fue de un 15,5%, y no se relacionó con la presencia de sintomatología depresiva, ni tampoco con el hecho de estar dentro de Q2 y Q3 en la encuesta SISCO del estrés académico. Esto podría deberse fundamentalmente a que se trata de una población joven en la cual la prevalencia de factores de RCV es baja ^{6,157,158}, por lo que el número de participantes podría ser una limitante; adicionalmente, hay estudios que describen un mayor grado de autocuidado y menos conductas de riesgo cardiovascular en estudiantes de carreras de la salud, en las que se ha observado un mayor grado de conocimiento de acerca de las causas de muerte y factores de RCV, así como también un menor consumo de alcohol y tabaco, mayor preocupación por el tipo de alimentos consumidos y mayor actividad física. ¹⁶¹⁻¹⁶³

Factores no clásicos de riesgo cardiovascular según presencia de sintomatología depresiva y estrés académico

A nivel sistémico, citoquinas como la IL-6 estimulan la producción de proteínas de fase aguda por el hígado, entre ellas, la proteína C reactiva (PCR), que es considerada la principal.¹⁶⁴ En condiciones normales la síntesis hepática de PCR corresponde a niveles menores de 1 mg/L, que en general pueden elevarse en el plasma en procesos infecciosos, condiciones inflamatorias y en la ECV.¹⁶⁵ Por lo que se ha considerado como un marcador de RCV, llegando a establecer niveles de riesgo en base a su concentración plasmática, según la American Heart Association (AHA) existen tres grupos de RCV en base al nivel sérico de PCRus: bajo ≤ 1 mg/L, moderado entre 1-3 mg/L y alto riesgo >3.0 mg/L. ¹⁶⁶

En este estudio, en promedio, se encontraron niveles de PCRus normales en hombres; mientras que en mujeres, el promedio fue 1,43 mg/L, ubicándolas, según lo sugerido por la AHA, en un nivel de RCV moderado. Según este mismo organismo, la distribución de las concentraciones de PCRus ha

mostrado ser consistente tanto en diferentes grupos étnicos, como al considerar factores como el género¹⁶⁶; sin embargo hay trabajos que describen que el uso de anticonceptivos, tanto orales como intradérmicos, se asociarían con un aumento de PCRus y fibrinógeno, y a su vez con la disminución de proteína S y antitrombina^{167,168}, lo cual podría explicar, en parte, la diferencia entre mujeres y hombres encontrada en este trabajo, ya que aunque no se consultó por utilización de anticonceptivos a las participantes, en Chile, el Instituto Nacional de la Juventud estima que el 42,8% de las mujeres usó la píldora anticonceptiva como método de anticoncepción en su última relación sexual.¹⁶⁹

Como se mencionó anteriormente, la síntesis y secreción de PCR se produce en respuesta a citoquinas tales como la IL-6, ambas (PCR e IL-6) son consideradas reactantes de fase aguda¹⁷⁰. En este estudio los niveles de PCRus e IL-6 se correlacionaron significativamente ($r^2=0,221$; valor $p<0,01$), Sin embargo, esto no sucedió con las concentraciones de sVCAM. Esto podría deberse a que la expresión de VCAM-1 es más bien descrita como un efecto biológico del TNF α ¹⁷¹, más que de que la IL-6¹⁷², la cual tiene un rol más preponderante en la expresión de otras moléculas de adhesión, tales como el ICAM-1¹⁷³. En cuanto a los niveles de sVCAM-1, la población estudiada se caracterizó por presentar altos niveles tanto en hombres como en mujeres, una posible explicación radicaría en que los niveles promedio de colesterol HDL encontrados en este estudio, fueron bajos, (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres). La relación entre ambos, estaría dada por el rol antiinflamatorio del colesterol HDL, el cual se ha descrito, en modelos *in vitro*, que regula negativamente la expresión de moléculas de adhesión tales como VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina, en células endoteliales de vena umbilical (HUVECs)¹⁷⁴. Pese a lo anterior, esta asociación no se pudo observar de manera evidente en este estudio, ya que si bien la relación entre los niveles de colesterol HDL y sVCAM-1 fue inversa, esta no fue significativa ($r^2=-0,0221$; valor $p>0,05$).

Finalmente, cuando se realizó la comparación de factores no clásicos de RCV en presencia y ausencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa, o en individuos clasificados en Q1 en relación a Q2 y Q3 de la encuesta de estrés académico, no se encontraron diferencias significativas. Estos hallazgos difieren de lo descrito en gran parte de la literatura, ya que en general la presencia tanto de sintomatología depresiva, como de estrés crónico (ej. Estrés académico), se ha asociado con niveles de marcadores de inflamación mayores que los hallados en sujetos controles¹⁷⁵; sin embargo, los resultados son variados, ya que algunos autores han encontrado diferencias significativas, pero al ajustar sus resultados con otros factores de RCV, estas diferencias no se

mantuvieron¹⁷⁶, también hay reportes de que la asociación entre los factores de RCV estudiados (PCRus, IL-6 y sVCAM-1) y la presencia de depresión, no está presente^{177,178}. En este sentido, Steptoe *et al* en 2003, argumentan que dicha asociación dependerá del instrumento con que se mida la sintomatología depresiva, siendo algunos más sensible que otros, además recalca la importancia de ajustar los resultados obtenidos con otras variables como actividad física, hábito tabáquico, consumo de alcohol, IMC, etc., ya que el espectro de comportamiento y sintomatología en sujetos con depresión, es variado. Finalmente, en relación a los marcadores de inflamación estudiados, estos destacan por su sensibilidad ante la presencia de infecciones, muchas de las cuales pueden ser asintomáticas, lo que podría sobreestimar su concentración en sujetos deprimidos y/o estresados¹⁷⁹, en los que se ha visto una mayor susceptibilidad a desarrollar cuadros inflamatorios infecciosos.¹⁸⁰⁻¹⁸³

Estimación de RCV y su asociación con sintomatología depresiva y estrés académico

A partir de 2009, en Chile se implementó el enfoque de riesgo en el programa de salud cardiovascular, en el cual se recomendó el uso de las tablas de Framingham adaptadas a la población chilena las cuales, según el documento, constituirían un paso fundamental para el diagnóstico del nivel de riesgo de nuestra población y una guía para las estrategias terapéuticas basadas en datos nacionales. La estimación de RCV a través de estas tablas, permiten establecer la probabilidad de padecer un episodio coronario en los próximos 10 años en personas de 35 a 70 años de edad, sin antecedentes de patología cardiovascular.¹⁰³

En este estudio, al estimar el RCV (clásico) a través de las tablas de Framingham adaptadas a la población chilena, el 100% de los individuos clasificó en un nivel de RCV bajo, esto se relaciona con lo que el documento oficial de 2009 establece en relación a los individuos menores de 35 años de edad, señalando que: “las personas menores de 35 años, solo por ser jóvenes, tiene una probabilidad baja de tener un evento cardiovascular en los próximos 10 años, sin embargo estarán expuestas durante muchos años a factores de riesgo (...) en los jóvenes se deben hacer los máximos esfuerzos por controlar los factores de riesgo a través de cambios en el estilo de vida”.¹⁰³

Posteriormente, en 2014, el ministerio de salud de nuestro país, publicó una actualización del documento de 2009¹³⁰, en el que se plantea que el RCV puede ser superior al estimado por las tablas de Framingham adaptadas a la población chilena al considerar otros factores de riesgo no incluidos en éstas, como son el antecedente familiar de ECV prematura en familiares de primer grado y la presencia de síndrome metabólico.

En base a lo anterior, en este trabajo se procedió a estimar el RCV considerando la presencia de síndrome metabólico (el antecedente familiar de ECV prematura en familiares de primer grado no pudo ser considerado debido a que no se incluyó dentro de los datos recabados en el proyecto), lo cual resultó en una reestratificación al nivel de riesgo moderado en 24 individuos de los 155 que habían sido clasificados dentro del RCV bajo a través de la primera estimación.

En una tercera estrategia de estimación de RCV, se consideraron marcadores no clásicos, que consecuentemente, permitió la reestratificación de 82 sujetos al nivel de riesgo moderado y 13 al nivel de riesgo alto.

Resulta interesante destacar que, el documento de actualización de 2014, señala que la estimación de RCV tiene entre sus objetivos "Identificar a personas de riesgo moderado en quienes un tratamiento más enérgico puede evitar un evento CV en el futuro"¹³⁰, más aún, cuando vuelve a establecer que en la práctica, la estimación de RCV en personas <35 años es meramente ilustrativa, ya que por el hecho de ser jóvenes tienen una probabilidad baja de desarrollar un evento cardiovascular en los próximos 10 años, incluso en aquellas con factores de RCV mayores. Esta subestimación en el RCV en individuos jóvenes, se contradice con lo que han reportado otros organismos como la AHA, la que ha definido que la presencia de patologías con evidencia de aterosclerosis acelerada en niños y/o adolescentes, como el trastorno depresivo mayor, se asocia con el desarrollo de ECV en adultez temprana (antes de los 30 años)^{184,185}, clasificándolos así, en un nivel moderado de RCV.

Al considerar lo propuesto por la AHA, la presencia de depresión debería ser considerada en la estimación de RCV, ya que siguiendo la última recomendación del ministerio de salud, en este estudio, hay un número de individuos con sintomatología depresiva clínicamente significativa, que sigue estando en un nivel de riesgo bajo (figura 6a), dicho grupo, disminuyó considerablemente cuando se estimó el RCV considerando factores no clásicos (figura 7a), sin embargo no se logra incluirlos a todos en el nivel moderado, y por lo tanto, el objetivo del ministerio (antes mencionado) no se estaría logrando.

Finalmente, en cuanto al estrés académico, el puntaje en la encuesta SISCO se relacionó positivamente con el nivel de riesgo cardiovascular, al incluir en su estimación factores de riesgo no clásicos (figura 7b), por lo que esta estrategia de cálculo, funciona mejor que para la presencia de sintomatología depresiva. Es importante reiterar que el estrés académico, al ser de tipo crónico, se

relaciona con el desarrollo o presencia de depresión, ya que este podría ser causa de un episodio depresivo, o bien, una manifestación a largo plazo de uno ocurrido en edades tempranas.



CONCLUSIÓN

El presente estudio se condijo con el objetivo de determinar el nivel de asociación del RCV en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción con altos niveles de sintomatología depresiva y/o de estrés académico.

Para concretar el objetivo se llevó a cabo una evaluación de la sintomatología depresiva y de estrés académico a través de instrumentos psicométricos y se estimó el RCV a través de tres estrategias, considerando factores de RCV clásicos y no clásicos. Una vez obtenido estos datos se procedió a realizar un análisis chi cuadrado (X^2), para determinar la asociación entre las variables.

De acuerdo a los resultados de dichos análisis se puede concluir que:

- En relación al análisis de confiabilidad y AFE de la encuesta SISCO del estrés académico, realizados para determinar la pertinencia de su utilización, se presenta evidencia de la validez asociada al constructo y al criterio, así como de la confiabilidad de las dimensiones de Estresores y Somatización del inventario SISCO para evaluar estrés académico, en estudiantes universitarios del área de la salud y se recomienda no emplearlo como una medida global de estrés académico, sugiriéndose optar por otras alternativas para medir afrontamiento. Para la construcción de baremos, un análisis factorial confirmatorio y análisis de su estabilidad temporal con el objetivo de contar con instrumentos psicométricos probados, que permitan la toma de decisiones y la planificación estratégica es necesario realizar estudios posteriores, en una muestra más amplia y heterogénea.
- En cuanto a la presencia de estrés académico, a pesar de no contar con un punto de corte, se estimó, en base al análisis del instrumento y a la literatura, que este se encuentra en el Q2 obtenido en el análisis descriptivo de los resultados. A partir de esto se observó que el 80,99% de las mujeres *versus* el 58,82% de los hombres fueron clasificados en Q2 y Q3. Determinando así, que la presencia de estrés, bajo los criterios antes mencionados, era mayor en el sexo femenino ($p < 0,01$).
- Respecto de la sintomatología depresiva clínicamente significativa, esta también fue más frecuente en mujeres (23,97%) que en hombres (4,65%), lo que a pesar de la baja frecuencia en este último grupo, estuvo acorde a otros estudios que reflejan que las mujeres son más propensas a desarrollar trastornos de ánimo.

- Como resultado de la medición de factores clásicos de RCV, se observó que la población en general presentó marcadores metabólicos normales (circunferencia de cintura, IMC, presión arterial y perfil lipídico); a excepción, de una baja concentración sérica de colesterol HDL, atribuida a comportamiento alimentario de los estudiantes. Por otro lado la presencia de Síndrome metabólico fue de un 15,48%, siendo los criterios de colesterol HDL bajo, circunferencia de cintura aumentada y alta presión sistólica, los criterios de clasificación más frecuentes. El tabaquismo estuvo presente en un 18,06% de los participantes. No hubo diferencias entre sujetos con o sin sintomatología depresiva y/o estrés académico.
- En cuanto a los factores de RCV no clásicos, la PCRus >1 mg/L, fue más frecuente en mujeres de hombres ($p < 0,05$). Tanto los niveles aumentados de IL-6 como sVCAM-1, presentaron homogeneidad en la población estudiada, aunque cabe destacar que estos últimos tuvieron una prevalencia de 83,75%.
- Al estimar el RCV, el de tipo clásico estratificó al 100% de la población en un nivel de riesgo bajo; cuando se consideró la presencia de síndrome metabólico (RCV global) un 15,48% de estos fue clasificado en un nivel de riesgo moderado, y finalmente, al considerar algún factor de RCV no clásico alterado, un 61,29% de la población resultó con un nivel moderado de RCV.
- En cuanto a la asociación entre nivel de RCV con la presencia de sintomatología depresiva, los resultados no arrojaron asociación entre las variables con ninguna de las tres estrategias de estimación de RCV. Para el caso del estrés académico, la asociación fue significativa ($p < 0,001$) solo cuando se estimó el RCV considerando factores de riesgo no clásicos, siendo los *más estresados*, los que presentan niveles de RCV moderado y alto.

A la luz de todo lo anterior, se concluye que el estudio realizado permite entregar evidencia de que el estrés académico, y no los altos niveles de sintomatología depresiva, es un factor que está presente en estudiantes con RCV tanto moderado, como alto, sin embargo, es importante considerar que, primero, esto ocurre en base a la utilización de factores de riesgo clásicos, ya que en población joven es probable que estén dentro de la *normalidad*, y segundo, que la presencia de depresión, según la AHA, en individuos jóvenes es considerada como un factor de RCV *persé*, por lo que los sujetos que la presentan son clasificados en un nivel de RCV moderado automáticamente, ya que tienen una probabilidad mayor de desarrollar un evento cardiovascular antes de los 30 años. Por lo tanto, para poder alcanzar el objetivo del ministerio de salud de “identificar a personas con riesgo moderado en quienes un tratamiento más enérgico puede evitar un evento CV en el futuro”, el cálculo de RCV global en individuos jóvenes con depresión no debería desestimarse.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. (2013).
2. Fried, E. I. & Nesse, R. M. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* **172**, 96–102 (2015).
3. Marcus M, Yasamy MT, Van Ommeren M, Chisholm D, & Saxena S. Depression. A global public health concern.
4. Kessler, R. C. & Bromet, E. J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health* **34**, 119–138 (2013).
5. Vicente, B. *et al.* Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *Am. J. Psychiatry* **163**, 1362–1370 (2006).
6. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud. Chile 2009-2010. (2010).
7. Murray, C. J. L. *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond. Engl.* **380**, 2197–2223 (2012).
8. Ferrari, A. J. *et al.* Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* **10**, e1001547 (2013).
9. Whiteford, H. A. *et al.* Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond. Engl.* **382**, 1575–1586 (2013).
10. Kessler, R. C. The costs of depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* **35**, 1–14 (2012).
11. Ministerio de Salud de Chile. Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible Chile 2007. (2008).

12. Bromet, E. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* **9**, 90 (2011).
13. Bottomley, C. *et al.* Comparison of risk factors for the onset and maintenance of depression. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **196**, 13–17 (2010).
14. Stegenga, B. T. *et al.* Risk factors for onset of multiple or long major depressive episodes versus single and short episodes. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **48**, 1067–1075 (2013).
15. World Health Organization. *Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10 : clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento.* (Ed. Médica Panamericana, 2000).
16. Ministerio de Salud. *Guía Clínica 2009 Tratamiento de Personas con Depresión.* (MINSAL, 2009).
17. Malzberg, B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am. J. Psychiatry* **93**, 1231–1238 (1937).
18. Ford DE *et al.* Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. *Arch. Intern. Med.* **158**, 1422–1426 (1998).
19. Holahan, C. J. *et al.* Depression and vulnerability to incident physical illness across 10 years. *J. Affect. Disord.* **123**, 222–229 (2010).
20. Janszky, I., Ahlbom, A., Hallqvist, J. & Ahnve, S. Hospitalization for Depression Is Associated with an Increased Risk for Myocardial Infarction Not Explained By Lifestyle, Lipids, Coagulation, and Inflammation: The SHEEP Study. *Biol. Psychiatry* **62**, 25–32 (2007).
21. Frasure-Smith N & Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch. Gen. Psychiatry* **65**, 62–71 (2008).
22. Davidson KW, Burg MM, Kronish IM & *et al.* Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 480–488 (2010).

23. Leroy, M., Loas, G. & Perez-Diaz, F. Anhedonia as predictor of clinical events after acute coronary syndromes: a 3-year prospective study. *Compr. Psychiatry* **51**, 8–14 (2010).
24. Mocking, R. J. T. *et al.* Relationship between the hypothalamic–pituitary–adrenal-axis and fatty acid metabolism in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 1607–1617 (2013).
25. Berk, M. *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* **11**, 200 (2013).
26. Kainuma, E. *et al.* Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity. *Psychoneuroendocrinology* **34**, 1459–1468 (2009).
27. Rustad, J. K., Musselman, D. L. & Nemeroff, C. B. The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* **36**, 1276–1286 (2011).
28. Rocha, V. Z. & Libby, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* **6**, 399–409 (2009).
29. Beatriz Currier, M. & B. Nemeroff, C. Inflammation and Mood Disorders: Proinflammatory Cytokines and the Pathogenesis of Depression. *Anti-Inflamm. Anti-Allergy Agents Med. Chem. Former. Curr. Med. Chem. - Anti-Inflamm. Anti-Allergy Agents* **9**, 212–220 (2010).
30. Raedler, T. J. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder: *Curr. Opin. Psychiatry* **1** (2011). doi:10.1097/YCO.0b013e32834b9db6
31. Cooper, D. C. *et al.* Depressed Mood and Flow-Mediated Dilation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom. Med.* **73**, 360–369 (2011).
32. Yager, S., Forlenza, M. J. & Miller, G. E. Depression and oxidative damage to lipids. *Psychoneuroendocrinology* **35**, 1356–1362 (2010).

33. Maes, M. *et al.* Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J. Affect. Disord.* **125**, 287–294 (2010).
34. Burg, M. M., Martens, E. J., Collins, D. & Soufer, R. Depression Predicts Elevated Endothelin-1 in Patients With Coronary Artery Disease. *Psychosom. Med.* **73**, 2–6 (2011).
35. Squire, L. R. *Encyclopedia of neuroscience*. (Elsevier/Academic Press, 2009).
36. Vogelzangs, N. *et al.* Urinary Cortisol and Six-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 4959–4964 (2010).
37. Muhtz, C., Zyriax, B.-C., Klähn, T., Windler, E. & Otte, C. Depressive symptoms and metabolic risk: Effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology* **34**, 1004–1011 (2009).
38. Selye, H. The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatoxic hormones. *Am. Sci.* **61**, 692–699 (1973).
39. Selye, H. *The stress of life*. (McGraw-Hill, 1956).
40. Sribanditmongkol, V., Neal, J. L., Patrick, T. E., Szalacha, L. A. & McCarthy, D. O. Effect of Perceived Stress on Cytokine Production in Healthy College Students. *West. J. Nurs. Res.* **37**, 481–493 (2015).
41. Hänsel, A., Hong, S., Cámara, R. J. A. & von Känel, R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 115–121 (2010).
42. Conrad, C. D. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **34**, 742–755 (2010).
43. Nargund, V. H. Effects of psychological stress on male fertility. *Nat. Rev. Urol.* **12**, 373–382 (2015).

44. Tian, R. *et al.* A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health,. *Sci. World J. Sci. World J.* (2014). doi:10.1155/2014/780616, 10.1155/2014/780616
45. Steptoe, A. & Kivimäki, M. Stress and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* **9**, 360–370 (2012).
46. DeSteno, D., Gross, J. J. & Kubzansky, L. Affective science and health: The importance of emotion and emotion regulation. *Health Psychol.* **32**, 474–486 (2013).
47. Firdaus S. Dhabhar. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Stanf. Immunol.* **58**, 193–210 (2014).
48. Connor, M. J. Pupil stress and standard assessment tasks (SATs): An update. *Emot. Behav. Difficulties* **8**, 101–107
49. Putwain, D. Researching academic stress and anxiety in students: some methodological considerations. *Br. Educ. Res. J.* **33**, 207–219 (2007).
50. Dyson, R. & Renk, K. Freshmen adaptation to university life: Depressive symptoms, stress, and coping. *J. Clin. Psychol.* **62**, 1231–1244 (2006).
51. Arnett, J. J. Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties. *Am. Psychol.* **55**, 469–480 (2000).
52. Reducindo, M. M. *et al.* Factores estresantes asociados al hiperestrés en estudiantes universitarios de la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, México. *Summa Psicológica UST En Línea* **9**, 15–21 (2012).
53. Monzón, I. M. M. Estrés académico en estudiantes universitarios. *Apunt. Psicol.* **25**, 87–99 (2007).

54. Cabada, M. L. de la & Jiménez Terrazas, P. Un estudio comparativo del estrés percibido en estudiantes de ciencias administrativas y biológicas en tiempos de violencia. *Contad. Adm.* 105–125 (2011).
55. Alfonso Águila, B., Calcines Castillo, M., Monteagudo de la Guardia, R. & Nieves Achon, Z. Estrés académico. *EDUMECENTRO* **7**, 163–178 (2015).
56. Vanessa Muirhead & David Locker. Canadian Dental Students' Perceptions of Stress. *J. Can. Dent. Assoc.* **73**, 323 (2007).
57. Lau, S. A. B., Paz, M. P. & Martínez, R. O. Evaluación de niveles, situaciones generadoras y manifestaciones de estrés académico en alumnos de tercer y cuarto año de una Facultad de Estomatología. *Rev. Estomatológica Hered.* **16**, 15 (2014).
58. Collazo, C., Ortiz, F. & Rodriguez, Y. El estrés académico en estudiantes latinoamericanos de la carrera de Medicina. *Rev. Iberoam. Educ.* **46**, (2008).
59. Marty, C., Lavín, M., Figueroa, M., Larraín, D. & Cruz, C. Prevalencia de estrés en estudiantes del área de la salud de la Universidad de los Andes y su relación con enfermedades infecciosa. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* **43**, 25–32 (2005).
60. Mosquera, C., Nacad, D. & Mezzoni, M. Estrés en dos cohortes de estudiantes de medicina de la Escuela Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela. *Gac Méd Caracas* **120**, 33–39 (2012).
61. Barraza Macías, A. Academic stress in master's students and its modulatory variables: a between-groups design. *Av. En Psicol. Latinoam.* **26**, 270–289 (2008).
62. García-Ros, R. *et al.* Evaluación del estrés académico en estudiantes de nueva incorporación a la universidad. *Rev. Latinoam. Psicol.* **44**, 143–154 (2012).
63. Barraza Macías, A. Un modelo conceptual para el estudio del estrés académico. *Rev. Electrónica Psicol. Iztacala* **9**, (2010).

64. Barraza, Arturo. Propiedades psicométricas del Inventario SISCO del estrés académico. *Rev. Psicol.* **9**, (2007).
65. Jaimes Parada, R. Validación del inventario SISCO del estrés académico en adultos jóvenes de la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga. (2013).
66. Salavarría, D. A. M., Cáceres, G. S. C. & Ballesteros, G. H. P. Validación del inventario SISCO del estrés académico y análisis comparativo en adultos jóvenes de la Universidad Industrial de Santander y la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga, Colombia. *Prax. Investig. ReDIE* **2**, 26 (2010).
67. Reidl-Martínez, L. M. Confiabilidad en la medición. *Investig. En Educ. Médica* **2**, 107–111 (2013).
68. Martínez, C. M. & Sepúlveda, M. A. R. Introducción al análisis factorial exploratorio. *Rev. Colomb. Psiquiatr.* **41**, (2012).
69. Trucco, M. Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiatr.* **40**, 8–19 (2002).
70. Brotman, D. J., Golden, S. H. & Wittstein, I. S. The cardiovascular toll of stress. *The Lancet* **370**, 1089–1100 (2007).
71. Ulrich-Lai, Y. M. & Herman, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 397–409 (2009).
72. Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M. & Nemeroff, C. B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol.* **160**, 1–12 (1999).
73. Holsboer, F. The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology* **23**, 477–501 (2000).
74. LeDoux, J. E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2**, 191–197 (1992).

75. Chrousos, G. P. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* **5**, 374–381 (2009).
76. Baumeister, D., Lightman, S. L. & Pariante, C. M. in *Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders* (eds. Pariante, C. M. & Lapiz-Bluhm, M. D.) 13–24 (Springer Berlin Heidelberg, 2014).
77. Nemeroff, C. B. & Binder, E. The Preeminent Role of Childhood Abuse and Neglect in Vulnerability to Major Psychiatric Disorders: Toward Elucidating the Underlying Neurobiological Mechanisms. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **53**, 395–397 (2014).
78. Bremner, J. D. *et al.* Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry* **157**, 115–118 (2000).
79. Vythilingam, M. *et al.* Childhood Trauma Associated With Smaller Hippocampal Volume in Women With Major Depression. *Am. J. Psychiatry* **159**, 2072–2080 (2002).
80. Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* **33**, 693–710 (2008).
81. Hensler, J. G. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **30**, 203–214 (2006).
82. Deakin, J. F. & Graeff, F. G. 5-HT and mechanisms of defence. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **5**, 305–315 (1991).
83. Tafet, G. E. & Bernardini, R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **27**, 893–903 (2003).
84. Lesch, K. P. & Gutknecht, L. Focus on The 5-HT_{1A} receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **7**, 381–385 (2004).

85. López, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y. & Watson, S. J. Regulation of Serotonin1A, Glucocorticoid, and Mineralocorticoid Receptor in Rat and Human Hippocampus: Implications for the Neurobiology of Depression. *Biol. Psychiatry* **43**, 547–573 (1998).
86. Van Riel, E., Van Gemert, N. G., Meijer, O. C. & Joëls, M. Effect of early life stress on serotonin responses in the hippocampus of young adult rats. *Synapse* **53**, 11–19 (2004).
87. Tafet, G. E., Toister-Achituv, M. & Shinitzky, M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: A possible link between stress and depression. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **1**, 96–104 (2001).
88. Dunlop BW & Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 327–337 (2007).
89. Nestler, E. J. & Carlezon Jr, W. A. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol. Psychiatry* **59**, 1151–1159 (2006).
90. Mangiavacchi, S. *et al.* Long-term behavioral and neurochemical effects of chronic stress exposure in rats. *J. Neurochem.* **79**, 1113–1121 (2001).
91. Suridjan, I. *et al.* Dopamine response to psychosocial stress in humans and its relationship to individual differences in personality traits. *J. Psychiatr. Res.* **46**, 890–897 (2012).
92. Ressler, K. J. & Nemeroff, C. B. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol. Psychiatry* **46**, 1219–1233 (1999).
93. Valentino, R. J., Foote, S. L. & Page, M. E. The Locus Coeruleus as a Site for Integrating Corticotropin-Releasing Factor and Noradrenergic Mediation of Stress Responses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **697**, 173–188 (1993).
94. Rippere, V. Book Review: Human Helplessness. Theory and Applications. J. Garber and M. E. P. Seligman (Eds), London: Academic Press, 1980. **11**, (1983).

95. Capuron, L. & Miller, A. H. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol. Ther.* **130**, 226–238 (2011).
96. Cattaneo, A. *et al.* Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* **9**, (2015).
97. Leonard, B. E. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr. Immunol. Rev.* **6**, 205–212 (2010).
98. Folkman, S. & Lazarus, R. S. The relationship between coping and emotion: Implications for theory and research. *Soc. Sci. Med.* **26**, 309–317 (1988).
99. Beck, A. T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am. J. Psychiatry* **165**, 969–977 (2008).
100. Heim, C. & Binder, E. B. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* **233**, 102–111 (2012).
101. Gibb, B. E., Abramson, L. Y. & Alloy, L. B. Emotional Maltreatment from Parents, Verbal Peer Victimization, and Cognitive Vulnerability to Depression. *Cogn. Ther. Res.* **28**, 1–21 (2004).
102. Mendis, S. *et al.* *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.* (World Health Organization : World Heart Federation : World Stroke Organization, 2011).
103. Escobar Fritzsche, M. C. & Obreque Huenchúan, A. in *Implementación del enfoque de riesgo en el programa de salud cardiovascular* (Chile. Ministerio de Salud, 2009).
104. Galkina, E. & Ley, K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* **27**, 165–197 (2009).
105. Sary, H. C. *et al.* A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* **92**, 1355–1374 (1995).

106. Cai, H. Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: Origins, mechanisms, and consequences. *Cardiovasc. Res.* **68**, 26–36 (2005).
107. Peters, K., Unger, R. E., Brunner, J. & Kirkpatrick, C. J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc. Res.* **60**, 49–57 (2003).
108. Sitia, S. *et al.* From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun. Rev.* **9**, 830–834 (2010).
109. Alwan, A. & World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* (World Health Organization, 2011).
110. Ministerio de Salud de Chile. *10 primeras causas de muerte Chile 2000-2010.* (2012).
111. Marrugat, J. *et al.* Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev. Esp. Cardiol.* **56**, 253–261 (2003).
112. Lcaza, G. *et al.* Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev. Médica Chile* **137**, 1273–1282 (2009).
113. Hwang, S.-J. *et al.* Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* **96**, 4219–4225 (1997).
114. Hochholzer, W., Morrow, D. A. & Giugliano, R. P. Novel biomarkers in cardiovascular disease: Update 2010. *Am. Heart J.* **160**, 583–594 (2010).
115. Villa-Forte, A. & Mandell, B. F. Cardiovascular Disorders and Rheumatic Disease. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **64**, 809–817 (2011).
116. Bautista-Niño, P. *et al.* Preeclampsia y riesgo cardiovascular: estudio de seguimiento en la población de GenPE en Colombia. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* **63**, 241–251 (2012).

117. Hermann Nabi, Mika Kivimäki, Sakari Suominen & Markku Koskenvuo. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* **39**, 1016–1024 (2010).
118. Orth-Gomér, K. Psychosocial and behavioral aspects of cardiovascular disease prevention in men and women. *Curr. Opin. Psychiatry* **20**, 147–151 (2007).
119. Ministerio de Salud. Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2003. (2003).
120. Hair, J., Black, W., Babin, B. & Anderson, R. *Multivariate data analysis (6th ed.)*. (Prentice Hall, 2010).
121. Tabachnick, BG & Fidell, LS. *Using Multivariate statistics*. (Harper and Row, 2006).
122. Buja, A. & Eyuboglu, N. Remarks on Parallel Analysis. *Multivar. Behav. Res.* **27**, 509–540 (1992).
123. Fasce, E., Pérez, C., Ortiz, L., Parra, P. & Matus, O. Estructura factorial y confiabilidad de la escala de aprendizaje autodirigido de Fisher, King & Tague en alumnos de medicina chilenos. *Rev. Médica Chile* **139**, 1428–1434 (2011).
124. Martínez, R., Hernández, M. & Hernández, M.J. *Psicometría*. (Alianza, 2006).
125. Pérez C. *et al.* Propiedades psicométricas de un cuestionario para evaluar expectativas académicas en estudiantes de primer año de Medicina. *Rev Med Chile* **143**, 1459–1467 (2015).
126. Piotrowski, C. Use of the Beck Depression Inventory in Clinical Practice. *Psychol. Rep.* **79**, 873–874 (1996).
127. Fernández, J. S., Navarro, M. E. & Valverde, C. V. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis Modif. Conducta* **29**, 239–288 (2003).
128. Melipillán Araneda, R., Cova Solar, F., Rincón González, P. & Valdivia Peralta, M. Propiedades Psicométricas del Inventario de Depresión de Beck-II en Adolescentes Chilenos. *Ter. Psicológica* **26**, 59–69 (2008).

129. Dozois, D. J. A., Dobson, K. S. & Ahnberg, J. L. A psychometric evaluation of the Beck Depression inventory-II. *Psychol. Assess.* **10**, 83–89 (1998).
130. Ministerio de Salud de Chile. Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares. (2014).
131. Icaza, G. *et al.* Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev Med Chile* **137**, 1273–1282 (2009).
132. Ministerio de Salud. Depresión en personas de 15 años y más. (2013).
133. Berk, M. *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* **11**, 200 (2013).
134. George, D. & Mallery, P. *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference. 11.0 update (4th ed.)*. (Allyn & Bacon, 2003).
135. Lazarus, R.S. & Folkman, S. *Estrés y procesos cognitivos*. (Martínez Roca, 1991).
136. Quiroz, C. N., Méndez, P. O., Valero, C. Z. V. & Trujano, R. S. Inventario de Estrategias de Afrontamiento: una replicación. *Psicol. Salud* **20**, 213–220 (2013).
137. Martínez, J. G. Adaptación española del Inventario de Estrategias de Afrontamiento. *Actas Esp Psiquiatr* **35**, 29–39 (2007).
138. Crespo, M & Cruzado, J.A. La intervención del afrontamiento: adaptación española del cuestionario COPE con una muestra de estudiantes universitarios. *Análisis Modif. Conducta* **23(92)**, 797–830 (1997).
139. López-Vázquez, E. & Marván, M. L. Validación de una escala de afrontamiento frente a riesgos extremos. *Salud Pública México* **46**, 216–221 (2004).
140. Canessa, B. Adaptación psicométrica de las Escalas de Afrontamiento para Adolescentes de Frydenberg y Lewis en un grupo de escolares de Lima metropolitana. *Persona* (2002). Available at: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=147118132008>. (Accessed: 2nd June 2016)

141. Barraza Macías, Arturo. Propiedades psicométricas del Inventario SISCO del estrés académico. *Rev. Psicol.* **9**, (2007).
142. Barraza Macías, Arturo. in *ESTRÉS, BURNOUT Y BIENESTAR SUBJETIVO Investigaciones sobre la salud mental de los agentes educativos* (Instituto Universitario Anglo Español y Red Durango de Investigadores Educativos A. C., 2011).
143. Jaimes, R. Validación del inventario SISCO del estrés académico en adultos jóvenes de la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga. (Universidad Pontificia Bolivariana, 2008).
144. Nunnally, D. & Bernstein, I.H. *Psychometric theory*. (McGraw-Hill, 1994).
145. Icart Isern, M. T., Pulpón Segura, A. M. & Icart Isern, M. C. Trastornos menores de salud en una muestra de estudiantes de la Universidad de Barcelona. *Educ. Médica* **9**, 42–47 (2006).
146. Jerez-Mendoza, M. & Oyarzo-Barría, C. Estrés académico en estudiantes del Departamento de Salud de la Universidad de Los Lagos Osorno. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiatr.* **53**, 149–157 (2015).
147. Feldman, L. *et al.* Relaciones entre estrés académico, apoyo social, salud mental y rendimiento académico en estudiantes universitarios venezolanos. *Univ Psychol* **7**, 739–751 (2008).
148. Cajigas-Segredo, N., Kahan, E., Luzardo, M. & Ugo, M. del C. Depresión en estudiantes de enseñanza media pública, severidad, género y edad. *Cienc. Psicológicas* **4**, 149–163 (2015).
149. Harkness, K. L. *et al.* Gender differences in life events prior to onset of major depressive disorder: The moderating effect of age. *J. Abnorm. Psychol.* **119**, 791–803 (2010).
150. Salud de la mujer. (2013). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/>. (Accessed: 22nd November 2016)
151. Bebbington, P. *et al.* The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.* **15**, 74–83 (2003).

152. Cova Solar, F. Una Perspectiva Evolutiva de las Diferencias de Género en la Presencia de Trastornos Depresivos. *Ter. Psicológica* **23**, 43–56 (2005).
153. Calvete, E. & Cardeñoso, O. Gender differences in cognitive vulnerability to depression and behavior problems in adolescents. *J. Abnorm. Child Psychol.* **33**, 179–192 (2005).
154. Cyranowski, J. M., Frank, E., Young, E. & Shear, M. K. Adolescent Onset of the Gender Difference in Lifetime Rates of Major Depression: A Theoretical Model. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**, 21–27 (2000).
155. Kendler, K. S., Thornton, L. M. & Gardner, C. O. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the 'kindling' hypothesis. *Am. J. Psychiatry* **157**, 1243–1251 (2000).
156. Palomo, I. F. *et al.* Alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población de estudiantes universitarios de la región centro-sur de Chile. *Rev. Esp. Cardiol.* **59**, 1099–1105 (2006).
157. Chiang-Salgado, M. T. *et al.* Cardiovascular risk factors in Chilean university students. *Salud Pública México* **41**, 444–451 (1999).
158. Caamaño Navarrete, F., Alarcón Hormazábal, M., Floody, P. D. & Delgado Floody, P. Niveles De Obesidad, Perfil Metabólico, Consumo De Tabaco Y Presión Arterial En Jóvenes Sedentarios. *Nutricion Hospitalaria* **32**, 2000–2006 (2015).
159. Alarcón H, M. *et al.* Estado nutricional, niveles de actividad física y factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad Santo Tomás. *Rev. Chil. Nutr.* **42**, 70–76 (2015).
160. Chatterjee, A. *et al.* Managing cardiometabolic risk in primary care. *Can. Fam. Physician* **58**, 389–393 (2012).

161. Giráldez, S. L. & Aliste, Á. M. F. Conductas de riesgo cardiovascular en población universitaria. *Psicothema Esp. Num2 Vol5* (1993).
162. Álvaro Gutiérrez Avilés. Prevalencia de factores de riesgo coronarioa en adultos jóvenes esudiantes de la UMSA de la ciudad de La Paz periodo 2005. (Universidad Mayor de San Andrés, 2005).
163. Gázquez, M. de los Á. R. *et al.* Consumo de alcohol y tabaco en estudiantes de pregrado de una universidad privada de Medellín, 2007. (2015).
164. Chissini, R. de B. C., Kuschnir, M. C. C. & Giannini, D. T. Proteína C reactiva e risco cardiovascular em crianças e adolescentes. *Adolesc. E Saude* **11**, 57–62 (2014).
165. Prasad, K. C-Reactive Protein and Cardiovascular Diseases. *Int. J. Angiol.* **12**, 1–12 (2003).
166. Ridker, P. M. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* **107**, 363–369 (2003).
167. Johnson, Julia V. *et al.* Effects of Oral and Transdermal Hormonal Contraception on Va... : Obstetrics & Gynecology. **111**, 278–284 (2008).
168. Cauci, Sabina *et al.* Effects of Third-Generation Oral Contraceptives on High-Sensitivity C-reactive Protein and Homocysteine in Young Women. **111**, 857–864 (2008).
169. Instituto Nacional de la Juventud. 7° Encuesta Nacional de Juventud. (2012).
170. Calabro, P., Willerson, J. T. & Yeh, E. T. H. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* **108**, 1930–1932 (2003).
171. Gomes, F. *et al.* Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq. Bras. Cardiol.* **94**, 273–279 (2010).
172. Kaplanski, G., Marin, V., Montero-Julian, F., Mantovani, A. & Farnarier, C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* **24**, 25–29 (2003).

173. Balagopal, P. (Babu) *et al.* Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth. *Circulation* **123**, 2749–2769 (2011).
174. Barter, P. J. *et al.* Antiinflammatory Properties of HDL. *Circ. Res.* **95**, 764–772 (2004).
175. Valkanova, V., Ebmeier, K. P. & Allan, C. L. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* **150**, 736–744 (2013).
176. Elovainio, M. *et al.* Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study. *Psychosom. Med.* **71**, 423–430 (2009).
177. Bjerkeset, O., Romild, U., Smith, G. D. & Hveem, K. The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9258 women and men from the HUNT population study. *Psychol. Med.* **41**, 345–352 (2011).
178. de Menezes, S. T. *et al.* Lack of association between depression and C-reactive protein level in the baseline of Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J. Affect. Disord.*
179. Steptoe, A., Kunz-Ebrecht, S. R. & Owen, N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. *Psychol. Med.* **33**, 667–674 (2003).
180. Sánchez Segura, M., García, G., Marcos, R., Marsán Suárez, V. & Macías Abraham, C. Asociación entre el estrés y las enfermedades infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y cardiovasculares. *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter.* **22**, 0–0 (2006).
181. Cohen, S., Tyrrell, D. A. J. & Smith, A. P. Psychological Stress and Susceptibility to the Common Cold. *N. Engl. J. Med.* **325**, 606–612 (1991).
182. K, B., Nr, D. & Su, R. Depression in adult dermatology outpatients. *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP* **20**, 811–813 (2010).

183. Pratt, L. A., Xu, F., McQuillan, G. M. & Robitz, R. The association of depression, risky sexual behaviours and herpes simplex virus type 2 in adults in NHANES, 2005–2008. *Sex. Transm. Infect.* sextrans–2011–050138 (2011).
184. Kavey, R.-E. W. *et al.* Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. *Circulation* **114**, 2710–2738 (2006).
185. Goldstein, B. I. *et al.* Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **132**, 965–986 (2015).



ANEXOS

Anexo 1: Consentimientos informados



Carrera Tecnología Médica
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción

ID:

Toma de Muestra

Toma de Encuestas

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: Polimorfismo Val66Met del gen del BDNF y polimorfismo de la región promotora del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y su relación con niveles séricos de cortisol y BDNF en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción

Se me ha solicitado participar en este proyecto de investigación que está estudiando el Polimorfismo Val66Met del gen del BDNF y polimorfismo de la región promotora del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y su relación con niveles séricos de cortisol y BDNF en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción

Yo entiendo que:

1. Mis antecedentes clínicos y personales serán mantenidos en secreto, según la ley Nº 19628 sobre "Protección de datos de carácter personal".
2. No hay riesgo de participar en este estudio.
3. Durante los próximos 4 semestres académicos, participaré en este estudio.
4. Una vez cada semestre, contestaré encuestas y se me extraerá una muestra de sangre venosa.
5. Sólo se me extraerán 15 cc de sangre venosa (cinco tubos).
6. Los riesgos de una extracción venosa son mínimos y sus complicaciones pueden ser un pequeño dolor y en ocasiones un pequeño hematoma (manchón negro en la piel).
7. La alternativa a esta intervención es no hacerlo, es decir no participar en este estudio.
8. Cualquier pregunta con relación a este estudio serán respondidas por los Profesores TM MsC Juan Luis Castillo N.; TM MsC(c) Marcelo Castillo N. y TM MsC(c) Emerson Chandía V.
9. Yo podré retirarme en cualquier momento sin dar razones ni tampoco sin que ello me perjudique en mi calidad de alumno.
10. Los datos obtenidos de este estudio pueden ser publicados en revistas científicas o presentados en congresos científicos, pero mi nombre e identidad no serán revelados y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial.
11. Mi autorización a participar en este estudio es completamente voluntaria.

Firma y RUT del Investigador legal

Firma y RUT de la Persona en estudio

Fecha



Magister Bioquímica Clínica e Inmunología
Facultad de Farmacia
Universidad de Concepción

ID: _____

FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO ANEXO

NOMBRE ESTUDIO CLÍNICO: Estimación de riesgo cardiovascular en estudiantes universitarios con altos niveles de depresión y/o estrés académico

INVESTIGADOR RESPONSABLE: TM. Alejandra Guzmán Castillo
PROFESOR TUTOR: Dra. Bq. Liliana Lamperti Fernández

Estimado participante, mediante el presente documento se le invita a participar de forma voluntaria en un estudio que tiene por objetivo determinar el nivel de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción con altos niveles de sintomatología de estrés académico y/o depresión.

Para participar de este estudio, solo deberá estar de acuerdo con que, el resultado de las encuestas ya contestadas, las mediciones antropométricas ya evaluadas y las muestras de sangre ya obtenidas, a través del proyecto "*Polimorfismo Val66Met del gen del BDNF y polimorfismo de la región promotora del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y su relación con niveles séricos de cortisol y BDNF en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción*", puedan ser utilizadas además en esta investigación.

Lo anterior implica que, **NO** se le extraerá un volumen extra de muestra sanguínea, ni tampoco se le pedirá contestar otras encuestas, para participar de este estudio, ya que la finalidad es poder utilizar los elementos ya obtenidos para una investigación anexa.

Confidencialidad: este estudio es totalmente confidencial en cuanto a los datos personales, y aunque solo se utilizarán las mediciones clínicas como datos en la investigación. El investigador responsable del proyecto velará por la confidencialidad de los datos, manteniendo la información clínica y sus resultados en un lugar privado. Todas las muestras serán procesadas con un número y nunca aparecerá su nombre mencionado en presentaciones o publicaciones asociadas.

Declaro que he sido informado acerca del estudio en el que participaré, su procedimiento, y sus riesgos, y además que sé que puedo revocar mi consentimiento antes que sea realizado.

Estoy satisfecho con la información recibida y mis dudas han sido aclaradas.
En consecuencia, doy mi consentimiento para participar del estudio.

Firma Investigador Responsable

RUN:

Firma Participante

RUN:

Contacto en caso de preguntas relacionadas con el estudio

TM. Mg© Alejandra Guzmán C. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Correo: alejandraguzman@udec.cl. Teléfono: 82397954

Anexo 2: Ficha de datos generales



Carrera Tecnología Médica
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción

ID:

Nombre : _____

Domicilio: _____

Fono: _____

Email: _____

Sexo

- Femenino
- Masculino

¿Es Ud. Fumador Habitual?:

- SI
- NO

¿Es Ud. Diabético?

- SI
- NO

Actualmente, ¿se encuentra en tratamiento con antidepresivos?

- SI
- NO

Tiene antecedentes familiares de:

- Infarto agudo al miocardio
- Hipertensión arterial
- Accidente cerebrovascular
- Trombosis
- Diabetes

Declaro participar en este estudio en forma libre, voluntaria y sincera. De la misma forma estoy de acuerdo en que se utilicen estos resultados personales, con reserva de mi identidad según lo dice la ley N° 19628 sobre Protección de datos de carácter personal. La información obtenida de este estudio pueden ser publicados en revistas científicas o presentados en congresos científicos, pero mi nombre e identidad no serán revelados y mis datos clínicos, personales y experimentales permanecerán en forma confidencial.

FIRMA PARTICIPANTE
RUN:

Anexo 3: Inventario SISCO de estrés académico



Carrera Tecnología Médica
 Facultad de Medicina
 Universidad de Concepción

ID:

Inventario SISCO del estrés académico

El presente cuestionario tiene por objetivo central reconocer las características del estrés que suele acompañar a los estudiantes de educación media, superior y de posgrado durante sus estudios. La sinceridad con que respondan a los cuestionamientos será de gran utilidad para la investigación. La información que se proporcione será totalmente confidencial y solo se manejarán resultados globales. La respuesta a este cuestionario es voluntario por lo que usted está en su derecho de contestarlo o no.

1.- Durante el transcurso de este semestre ¿ha tenido momentos de preocupación o nerviosismo?

- Sí
- No

En caso de seleccionar la alternativa “No”, el cuestionario se da por concluido, en caso de seleccionar la alternativa “Sí”, pasar a la pregunta número dos y continuar con el resto de las preguntas.

2.- Con la idea de obtener mayor precisión y utilizando una escala del 1 al 5 señala tu nivel de preocupación o nerviosismo, donde (1) es poco y (5) mucho.

1	2	3	4	5

3.- En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia te inquietaron las siguientes situaciones:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
La competencia con los compañeros del grupo					
Sobrecarga de tareas y trabajos académicos					
La personalidad y carácter de los profesores					
Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)					
El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)					
No entender los temas que se abordan en la clase					

Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)					
Tiempo limitado para hacer el trabajo					
Otra (especificar) _____					

4.- En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia tuviste reacciones físicas, psicológicas y de comportamiento cuando estabas preocupado o nervioso.

Reacciones Físicas					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)					
Fatiga crónica (cansancio permanente)					
Dolores de cabeza o migrañas					
Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea					
Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.					
Somnolencia o mayor necesidad de dormir.					
Reacciones Psicológicas					
Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)					
Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)					
Ansiedad, angustia o desesperación					
Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad					
Reacciones en el comportamiento					
Conflictos o tendencia a polemizar o discutir					
Aislamiento de los demás					
Desgano para realizar tus labores de estudiante					
Aumento o reducción del consumo de alimentos					
Otras (especificar)					

5.- En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia utilizaste las siguientes estrategias para enfrentar la situación que te causaba la preocupación o el nerviosismo.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
Habilidad asertiva (defender nuestras preferencias o sentimiento sin dañar a otros)					
Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas					
Elogios así mismo					
La religiosidad (oraciones o asistencia a misa)					
Búsqueda de información sobre la situación					
Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)					
Otra (especificar) _____					

Anexo 4: Inventario de Depresión de Beck



Carrera Tecnología Médica
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción

ID:

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI-II)

(Proyecto VRID 213.083.027-1.0)

INSTRUCCIONES:

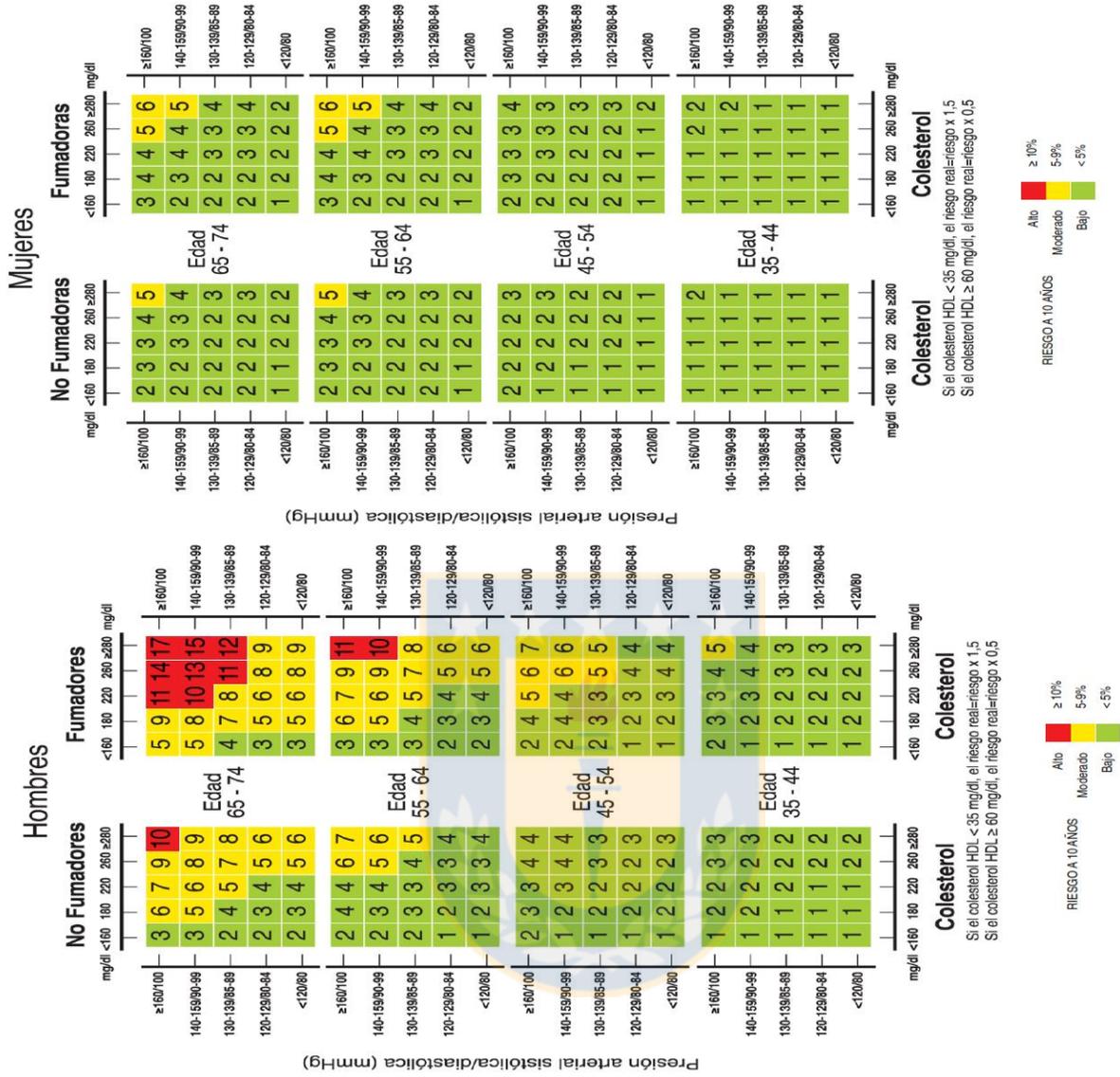
Este cuestionario consiste en 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una de ellas y, a continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada ítem describe mejor el modo en el que se ha sentido **DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS SEMANAS, INCLUYENDO EL DÍA DE HOY.**

Rodee con un círculo el número que se encuentre escrito a la izquierda de la afirmación que haya elegido. Si dentro del mismo grupo, hay más de una afirmación que considere igualmente aplicable a su caso, señálela también. **Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.**

ITEM 1	TRISTEZA	ITEM 5	SENTIMIENTOS DE CULPA
0	Habitualmente no me siento triste.	0	No me siento especialmente culpable.
1	Gran parte del tiempo me siento triste.	1	Me siento culpable de muchas cosas que he hecho o debería haber hecho.
2	Continuamente me siento triste.	2	Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
3	Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.	3	Me siento culpable constantemente.
ITEM 2	PESIMISMO	ITEM 6	SENTIMIENTOS DE CASTIGO
0	No estoy desanimado sobre mi futuro.	0	No siento que este siendo castigado.
1	Me siento desanimado sobre mi futuro.	1	Siento que puedo ser castigado.
2	No espero que las cosas me salgan bien.	2	Espero ser castigado.
3	Siento que mi futuro no hay esperanzas y que las cosas sólo empeorarán.	3	Siento que estoy siendo castigado.
ITEM 3	SENTIMIENTOS DE FRACASO	ITEM 7	INSATISFACCION CON UNO MISMO
0	No me siento fracasado.	0	Sobre mí mismo, siento lo mismo que antes.
1	He fracasado más de lo que debería.	1	He perdido la confianza en mí mismo.
2	Cuando miro hacia atrás, veo fracaso tras fracaso.	2	Estoy decepcionado conmigo mismo.
3	Me siento una persona totalmente fracasada.	3	No me gusto.
ITEM 4	PERDIDA DE PLACER	ITEM 8	AUTO CRITICAS
0	Disfruto tanto como antes de las cosas que me gustan.	0	No me critico o me culpo más que antes.
1	No disfruto de las cosas como antes.	1	Soy más crítico conmigo mismo de lo que solía ser.
2	Obtengo muy poco placer de las cosas con las que antes disfrutaba.	2	Me critico por todos mis defectos.
3	No obtengo ningún placer de las cosas con las que antes disfrutaba.	3	Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.
		ITEM 9	PENSAMIENTOS O DESEOS DE SUICIDIO
		0	No tengo ningún pensamiento de suicidio.
		1	Tengo pensamientos de suicidio, pero no los llevaría a cabo.
		2	Me gustaría suicidarme.
		3	Me suicidaría si tuviese la oportunidad.

<p>ITEM 10 LLANTO</p> <p>0 No lloro más de lo que solía hacerlo.</p> <p>1 Lloro más de lo que solía hacerlo.</p> <p>2 Lloro por cualquier cosa.</p> <p>3 Tengo ganas de llorar continuamente, pero no puedo</p>	<p>1a Duermo algo más de lo habitual.</p> <p>1b Duermo algo menos de lo habitual.</p> <p>2a Duermo mucho más de lo habitual.</p> <p>2b Duermo mucho menos de lo habitual.</p> <p>3a Duermo la mayor parte del día.</p> <p>3b Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme.</p>
<p>ITEM 11 AGITACION</p> <p>0 No estoy más inquieto o tenso que de costumbre.</p> <p>1 Me siento más inquieto o tenso que de costumbre.</p> <p>2 Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta estar quieto.</p> <p>3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar continuamente moviéndome o haciendo algo.</p>	<p>ITEM 17 IRRITABILIDAD</p> <p>0 No estoy más irritable de lo habitual.</p> <p>1 Estoy más irritable de lo habitual.</p> <p>2 Estoy mucho más irritable de lo habitual.</p> <p>3 Estoy irritable continuamente.</p>
<p>ITEM 12 PERDIDA DE INTERES</p> <p>0 No he perdido el interés por otras personas o actividades.</p> <p>1 Estoy menos interesado que antes por otras personas o actividades.</p> <p>2 He perdido la mayor parte de mi interés por los demás o por las cosas.</p> <p>3 Me resulta difícil interesarme en algo.</p>	<p>ITEM 8 CAMBIO EN EL APETITO</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.</p> <p>1a Mi apetito es algo menor de lo habitual.</p> <p>1b Mi apetito es algo mayor de lo habitual.</p> <p>2a Mi apetito es mucho menor que antes.</p> <p>2b Mi apetito es mucho mayor que antes.</p> <p>3a He perdido completamente el apetito.</p> <p>3b Tengo ganas de comer continuamente.</p>
<p>ITEM 13 INDECISION</p> <p>0 Tomo decisiones como siempre.</p> <p>1 Tomar decisiones me resulta más difícil que de costumbre.</p> <p>2 Tengo mucha más dificultad en tomar decisiones que de costumbre.</p> <p>3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.</p>	<p>ITEM 19 DIFICULTAD DE CONCENTRACION</p> <p>0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.</p> <p>1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.</p> <p>2 Me cuesta mantenerme concentrado en algo durante mucho tiempo.</p> <p>3 No puedo concentrarme en nada.</p>
<p>ITEM 14 INUTILIDAD</p> <p>0 No me siento inútil.</p> <p>1 No me considero tan valioso y útil como solía ser.</p> <p>2 Me siento inútil en comparación con otras personas.</p> <p>3 Me siento completamente inútil.</p>	<p>ITEM 20 CANSANCIO O FATIGA</p> <p>0 No estoy más cansado o fatigado que de costumbre.</p> <p>1 Me canso o fatigo más fácilmente que de costumbre.</p> <p>2 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer muchas cosas que antes solía hacer.</p> <p>3 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayoría de las cosas que antes solía hacer.</p>
<p>ITEM 15 PERDIDA DE ENERGIA</p> <p>0 Tengo tanta energía como siempre.</p> <p>1 Tengo menos energía de la que solía tener.</p> <p>2 No tengo suficiente energía para hacer muchas cosas.</p> <p>3 No tengo suficiente energía para hacer nada.</p>	<p>ITEM 21 PERDIDA DE INTERES POR EL SEXO</p> <p>0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.</p> <p>1 Estoy menos interesado por el sexo de lo que solía estar.</p> <p>2 Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.</p> <p>3 He perdido completamente el interés por el sexo.</p>
<p>ITEM 16 CAMBIOS EN EL PATRON DE SUEÑO</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.</p>	

Anexo 5: Calculo del RCV Clásico



Tablas de Framingham para la estimación de riesgo coronario a 10 años adaptadas a la población chilena

Para estimar el riesgo coronario a 10 años debe seguir la siguiente secuencia:

1. Seleccionar la tabla que corresponda a hombre o mujer.
2. En la tabla seleccionada ubique el rango de edad en el que se encuentra el (la) usuario (a).
3. Seleccione la columna no fumador o fumador.
4. Busque la intersección de la presión arterial (sistólica y diastólica) con el colesterol total, ubicando la columna de colesterol con el valor más cercano al valor del usuario. Si el valor del usuario está equidistante entre dos casillas, elija el casillero de riesgo más alto.
5. El valor indicado en la casilla seleccionada muestra el riesgo coronario a 10 años y el color de fondo de la misma pertenece al código de colores cuya leyenda se encuentra al pie de las tablas.

Estas tablas están hechas para un valor de colesterol HDL entre 35 y 59 mg/dl. Si se dispone del valor del colesterol HDL, puede corregirse el riesgo coronario hallado multiplicando por 1,5 si el valor está por debajo de 35 y por 0,5 si está por encima de 59 mg/dl.