

# Depresión y enfermedad cardiovascular

DR. CARLOS E. ROMERO <sup>1</sup>

1. Profesor de Cardiología.  
Correo electrónico: [romeroca@adinet.com.uy](mailto:romeroca@adinet.com.uy)  
Recibido junio 25, 2007; aceptado julio 12, 2007.

## RESUMEN

La depresión se asocia con frecuencia con las enfermedades cardiovasculares. Aunque inicialmente se la consideró una consecuencia de la situación de gravedad de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, especialmente en quienes cursan eventos agudos, posteriormente se la reconoció como una condición asociada, considerada (aunque no definitivamente aceptada) un factor de riesgo independiente de mala evolución de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Diversos mecanismos psicoimmunoneuroendócrinos explican la interacción entre depresión y enfermedad cardiovascular. Es necesario reconocerla y tratarla correctamente para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y probablemente su evolución cardiológica.

## PALABRAS CLAVE:

DEPRESIÓN  
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR  
INFARTO DEL MIOCARDIO  
ANTIDEPRESIVOS

## SUMMARY

Depression is frequently associated with cardiovascular diseases. Although it was initially considered a consequence of the severity of the condition of patients with cardiovascular disease, especially acute events, it was later recognized as an associated condition, considered (but not definitely accepted) an independent risk factor of bad outcomes in patients with cardiovascular disease. Several psychoimmunoneuroendocrinological mechanisms explain the interaction between depression and cardiovascular disease. It is necessary to recognize and treat depression correctly in order to improve the quality of life, and probably the cardiologic outcomes of these patients.

## KEY WORDS:

DEPRESSION  
CARDIOVASCULAR DISEASE  
MYOCARDIAL INFARCTION  
ANTIDEPRESSANTS

## INTRODUCCIÓN

En 1628, William Harvey, en su publicación “Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus”, un hito en la literatura médica, reconoce la vinculación entre la mente y el corazón: “Pues cada afección de la mente que es sentida con dolor o placer, esperanza o temor, es causa de una agitación cuya influencia se extiende al corazón...” [citado por Rumsfeld <sup>(1)</sup>]. Pero seguramente desde tiempos inmemoriales se reconocía la interacción entre la mente y el corazón. De hecho, el nombre corazón deriva de una palabra del sánscrito que significa “saltador”, en referencia a los saltos que da el corazón en el pecho en respuesta a los esfuerzos y a las emociones <sup>(2)</sup>. El corazón es un órgano que se “expresa”. En la cultura popular es uno de los órganos más conocidos del cuerpo humano y, seguramente, el más reconocido entre los órganos internos. Consecuencia de ello es el considerable número de apodosos con que se lo denomina: el bobo (porque trabaja sin descansar), el zurdo, el de la zurda, el zoronca, el loco, etcétera; número solamente superado, y en exceso, por las referencias a los órganos sexuales, en especial el masculino <sup>(3)</sup>, y también las innumerables veces que se lo incluye en distintas formas de manifestaciones del arte y expresiones orales populares.

Por el contrario, el reconocimiento del infarto cardíaco como entidad clínica es mucho más reciente (aunque era conocido anteriormente como hallazgo en autopsias, y por eso lleva como nombre un término anatomopatológico) y se populariza en el siglo XX de la mano de un aumento de la expectativa de vida. En los pacientes que cursan un infarto agudo de miocardio (IAM) se reconoció una elevada prevalencia de depresión psíquica y posteriormente se advirtió que los pacientes deprimidos tenían peor evolución que los no deprimidos. Naturalmente, esta relación se atribuyó a un previsible vínculo entre la depresión y la gravedad del paciente: se supuso que los pacientes más enfermos debían sufrir mayor depresión y, por lo tanto, la peor evolución de los deprimidos debería atribuirse a una peor condición cardiovascular (CV). Uno de los primeros estudios relevantes vinculando a la depresión con la evolución de los pacientes con un IAM, publicado en 1993 por un grupo de autores canadienses (Lespérance y Frasure-Smith), mostró que en los seis meses posteriores al infarto la mortalidad de los pacientes deprimidos era significativamente mayor que la de los pacientes no deprimidos [hazard ratio (HR)] 5,74; intervalo de confianza (IC) de 95%, 4,61 a 6,87; p = 0,0006] <sup>(4)</sup>. Esta relación se mantuvo aun después de ajustar el riesgo según la clase funcional al ingreso, valorada a través de la clasificación de Killip: HR ajustado 4,29; IC 95%, 3,14 a 5,44; p = 0,013, por lo

cual se infirió que la depresión constituía un factor de riesgo independiente en la evolución de los pacientes con IAM.

Los mismos autores publicaron en 2002 los resultados de la evolución a cinco años de 896 pacientes con IAM, en función de niveles de depresión medidos con el inventario de depresión de Beck. Tomando como referencia a los pacientes con niveles normales (índice menor a 5), los pacientes con índices crecientes tuvieron mortalidad global y mortalidad cardiovascular significativamente mayores (figuras 1 y 2) <sup>(4)</sup>. Las diferencias siguieron siendo significativas luego del ajuste según distintas variables, incluyendo edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, IAM previo, clase Killip, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, uso de diversos fármacos, trombolisis o tratamiento quirúrgico. Todo esto reafirmó el carácter de predictor independiente de la depresión en cuanto a la evolución CV, y sugirió que el efecto predictor operaba no sólo en el corto, sino también en el mediano plazo.

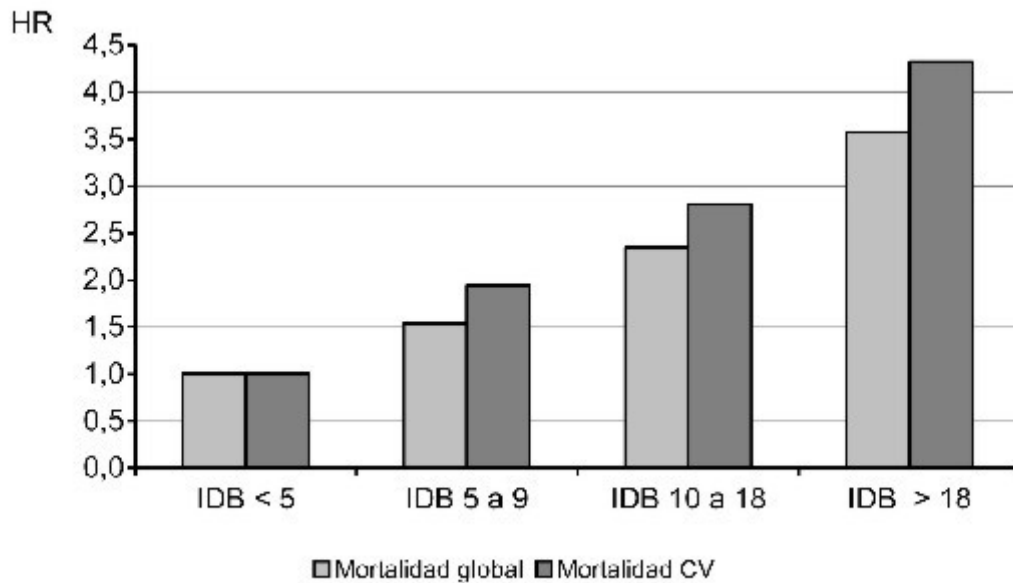


Figura 1. Mortalidad global y mortalidad cardiovascular a 5 años, en función de niveles de depresión (CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IDB: Inventario de Depresión de Beck) (4).

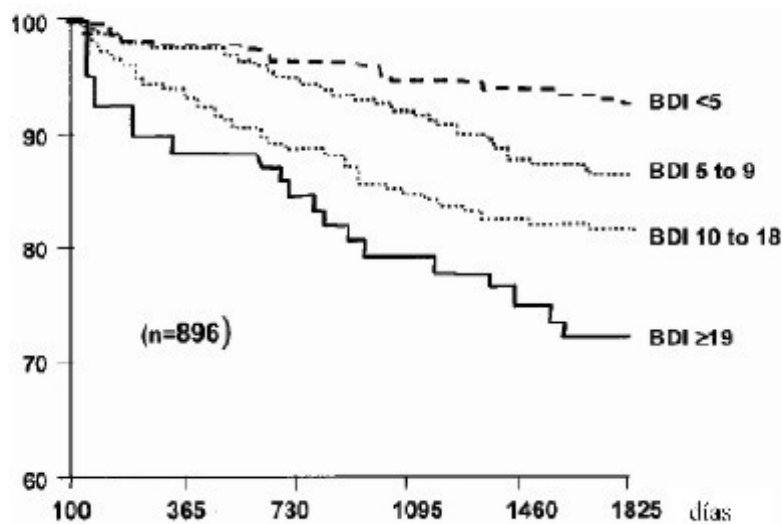


Figura 2. Sobrevida luego del alta de un IAM, según distintos niveles de depresión. BDI: Beck Depression Inventory

Analizaremos los siguientes puntos:

1. Definición de depresión
2. Escalas de severidad de la depresión.
3. Prevalencia de la depresión en población general.

4. Prevalencia de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV).
5. Depresión como factor de riesgo de ECV en población general.
6. Valor pronóstico de la depresión en pacientes con ECV.
7. Mecanismos de acción de la depresión en relación con las ECV.
8. Tratamiento de la depresión en la ECV.
9. Mecanismos de acción de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).
10. Perspectivas en el manejo de la depresión en pacientes con ECV.
11. Recomendaciones para la práctica clínica.

#### DEFINICIÓN DE DEPRESIÓN PSÍQUICA

Aunque existen diversas definiciones de depresión, la más usada y consensuada es la del DSM-IV. El DSM-IV es la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la American Psychiatric Association. Es una clasificación de los trastornos mentales que tiene el propósito de proporcionar descripciones claras de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos y los investigadores puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar los distintos trastornos mentales. En ausencia de la posibilidad de establecer un diagnóstico en base a una determinación bioquímica o imagenológica (tal como acostumbramos los médicos que manejamos los aspectos somáticos de las enfermedades), para el diagnóstico de depresión se debe recoger información acerca de una serie de síntomas que deben ser reconocidos por los pacientes, y que podemos resumir de la siguiente manera:

A) Durante al menos dos semanas, presencia casi diaria de al menos cinco de los siguientes síntomas, incluyendo necesariamente el 1) o el 2).

- 1) Estado de ánimo deprimido.
- 2) Disminución del placer o interés en cualquier actividad.
- 3) Aumento o disminución de peso/apetito.
- 4) Insomnio o hipersomnio.
- 5) Agitación o enlentecimiento psicomotor.
- 6) Fatiga o pérdida de energía.
- 7) Sentimientos excesivos de inutilidad o culpa.
- 8) Problemas de concentración o toma de decisiones.
- 9) Ideas recurrentes de muerte o suicidio.

B) Interferencia de los síntomas con el funcionamiento cotidiano.

C) No debido a medicamentos, drogas o una condición médica general (por ejemplo, hipotiroidismo).

D) No asociado a la pérdida de un ser querido ocurrida en los últimos dos meses (excepto en casos de marcado deterioro en el funcionamiento).

Nota: la agresividad, reconocida expresión de la depresión, no está incluida en esta lista de síntomas.

#### ESCALAS DE SEVERIDAD DE LA DEPRESIÓN PSÍQUICA

Se han utilizado múltiples escalas para la definición y medición de la severidad de la depresión. En una revisión de 63 artículos sobre depresión y ECV de Frasure-Smith y Lespérance, se reconoce el uso de 23 instrumentos de medida distintos <sup>(6)</sup>. Ante la pléyade de escalas utilizadas, se creó un comité de expertos del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de Estados Unidos, el que decidió recomendar el uso de las siguientes herramientas para el diagnóstico y evaluación de la severidad de la depresión en pacientes con ECV <sup>(7)</sup>:

1. Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).
2. Beck Depression Inventory (BDI I y II).
3. Inventory of Depressive Symptoms (IDS-SR).
4. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17 item version)

Versiones de estos tests se presentan en el apéndice.

#### PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN POBLACIÓN GENERAL

Se ha estimado que en población general la prevalencia de depresión se sitúa entre 4% y 7% <sup>(8)</sup>. Naturalmente, la prevalencia informada en distintos trabajos depende en gran medida del tipo de población que se incluye; por ejemplo, en los informes individuales incluidos en un metaanálisis de Nicholson y colaboradores <sup>(9)</sup> la prevalencia de depresión oscila entre 2% en una comunidad entera <sup>(10)</sup> y 50% (esta última en población campesina anciana en Japón) <sup>(11)</sup>. Un estudio (HUNT) realizado en una muestra grande (61.349 personas) de una población general de Noruega (edad 48±16,7, rango 19 a 101 años), que constituían el 66% de los elegibles, encontró una prevalencia de depresión aislada de 4,9% y 5,9% adicional de depresión coincidiendo con ansiedad, lo que lleva el total a 10,9% <sup>(12)</sup>. Este estudio, posterior a ese metaanálisis y, por lo tanto, no incluido, tiene la fortaleza de que fue realizado en un número muy grande de personas, pero se trata de una población muy diferente a la nuestra.

#### LA PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN URUGUAY

Según una encuesta de la empresa Cifra publicada en el diario *El País* el 13 de setiembre de 1998, casi tres de cada diez uruguayos urbanos (29%) tuvieron al menos síntomas depresivos durante el primer semestre de ese año <sup>(13)</sup>. En particular: uno de cada nueve (11%) sufrió depresión mayor, 5% depresión menor, y el resto (13%) tuvo síntomas depresivos que, según su propio criterio, no afectaban sustancialmente su vida cotidiana.

#### PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ECV

La prevalencia en pacientes coronarios ha sido ubicada entre 14% y 47%, siendo máxima en pacientes con angina inestable y aquellos en lista de espera para cirugía de revascularización miocárdica, situaciones ambas fuertemente estresantes. Cuando se utilizaron los criterios del DSM, la prevalencia se ubicó entre 15% y 20% <sup>(9)</sup>.

La prevalencia de la depresión en pacientes con ECV depende de la población estudiada, de la escala empleada y del grado de severidad de la depresión adoptado. En los estudios incluidos en el metaanálisis de Nicholson y colaboradores oscila entre 1,8% (pacientes con IAM y depresión crítica <sup>(14)</sup>) y 50,6% en una población de pacientes con IAM y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 50% <sup>(15)</sup>.

No tenemos datos acerca de la prevalencia de la depresión en pacientes con ECV en nuestro país. Un estudio realizado en 130 pacientes internados por una causa médica a lo largo de un mes en el Hospital Pasteur, en junio-julio de 2002, en entrevistas realizadas dentro de los tres primeros días de la internación, mostró una prevalencia de depresión leve en 24%, moderada en 17% y severa en 7%, totalizando 49%, pero no se trata específicamente de pacientes con ECV <sup>(16)</sup>.

#### LA DEPRESIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE ECV EN POBLACIÓN GENERAL

Nicholson y colaboradores efectuaron un metaanálisis de los resultados de estudios realizados en población general en cuanto a la asociación entre el desarrollo de ECV y la depresión (llamados estudios *etiológicos*). Encontraron que en 21 estudios, incluyendo 124.509 personas, las que presentaron 4.016 (3,2%) eventos CV (infarto o muerte CV) a lo largo de un seguimiento promedio de 10,8 años, el riesgo relativo de los pacientes con depresión fue 1,81 (IC de 95% 1,53-2,15). Dicho de otra forma, los pacientes deprimidos tenían un riesgo 81% mayor que los no deprimidos de presentar un infarto de miocardio o de sufrir

una muerte cardíaca. En el estudio noruego citado, los pacientes con depresión tuvieron un OR de 1,67 de muerte CV en un seguimiento medio de 4,4 años <sup>(12)</sup>.

#### DEPRESIÓN E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En el estudio CARDIA se encontró que en 3.343 adultos jóvenes (23-35 años de edad) de población general, al cabo de cinco años los pacientes con depresión moderada tenían un riesgo mayor (OR 1,78, IC de 95% 1,06-2,98) y los pacientes con depresión severa aún mayor (OR 2,10, IC de 95% 1,22-3,61) de desarrollar hipertensión arterial (definida en ese caso por presión arterial mayor a 160/95 mmHg o uso de medicación antihipertensiva) <sup>(17)</sup>.

#### VALOR PRONÓSTICO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ECV

La mayor parte de los estudios refieren a pacientes con IAM. Los mismos autores (Nicholson y colaboradores) encontraron en un metaanálisis de 34 estudios (llamados *pronósticos*) que incluyeron 17.842 pacientes con ECV (infarto o coronariopatía con demostración angiográfica), de los cuales murieron 1.867 (10,5%) a lo largo de un seguimiento promedio de 3,2 años, que el riesgo relativo de muerte fue de 1,80 (IC de 95% 1,5-2,15) para los pacientes con depresión. Por lo tanto, en ambos casos (estudios etiológicos y estudios pronósticos) el riesgo de enfermar o morir por enfermedad coronaria fue 80% mayor en los pacientes deprimidos. Sin embargo, los autores consideran que existe un sesgo de sobreestimación del riesgo, que no se realizó en esos estudios un adecuado ajuste según los factores de riesgo convencionales, y que puede existir una causalidad reversa (los pacientes con ECV más grave tienden a estar más deprimidos, y no ser la depresión causa sino consecuencia de la ECV), por lo que concluyen que no puede incluirse a la depresión entre los factores de riesgo coronario independientes establecidos, lo cual, por otra parte, no significa que no deba ser tratada la depresión, sea o no causa de ECV.

Un estudio realizado en Holanda en 468 pacientes con IAM encontró que sólo los que sufren depresión incidente (es decir, depresión desarrollada a partir del IAM, y no previa) tienen peor evolución CV (muerte CV y reinternaciones por causa CV) <sup>(18)</sup>. Otro estudio confirmó que es la depresión presente durante una internación por IAM, pero no la historia previa de depresión, la que implica un riesgo mayor de muerte en 750 pacientes a cinco años, HR = 1,53 (IC de 95% 1,04-2,24) <sup>(19)</sup>. Estos hechos podrían contribuir a seleccionar los pacientes que podrían obtener un beneficio CV con un tratamiento contra la depresión luego de un IAM; al mismo tiempo, cuando se realizan estudios clínicos randomizados (ECR) en el manejo de los pacientes con IAM y depresión, podrían atenuar los posibles beneficios que teóricamente cabría esperar de determinados tratamientos contra la depresión, porque una buena parte de los pacientes deprimidos (los que ya tenían depresión antes del IAM) no tendrían un riesgo aumentado y, por lo tanto, no se beneficiarían con ese tratamiento, aunque sí podrían beneficiarse aquellos que tienen depresión incidente y, por ende, mayor riesgo.

#### PACIENTES CON OTRAS ECV

##### *Pacientes con angina estable*

La información en este tipo de pacientes es muy escasa. Un estudio mostró un riesgo de infarto, necesidad de revascularización o muerte de 2,2 en el año siguiente a un

cateterismo en los pacientes deprimidos <sup>(20)</sup>. Otro estudio evaluó riesgos de muerte cardíaca y de muerte por toda causa en 1.250 pacientes durante un seguimiento de hasta 19 años y encontró un incremento de riesgos de 69% y 78% respectivamente <sup>(21)</sup>.

##### *Pacientes sometidos a cirugía de revascularización*

Un estudio mostró que en los seis meses siguientes a un procedimiento quirúrgico, los pacientes deprimidos tuvieron un riesgo significativamente mayor de reinternaciones por causas cardíacas, persistencia de angor, e imposibilidad de retornar al trabajo <sup>(22)</sup>. En otro estudio realizado en 309 pacientes, en el que se incluyeron 20% de pacientes con depresión, éstos tuvieron a 12 meses 27% de eventos cardíacos (angina, insuficiencia cardíaca, IAM, paro cardíaco, nueva revascularización o muerte cardíaca), frente a 10% en no deprimidos ( $p < 0,0008$ ) <sup>(23)</sup>. Los pacientes deprimidos lograron una menor mejora en su condición física que los no deprimidos a los seis meses de la cirugía <sup>(24)</sup>.

##### *Pacientes con insuficiencia cardíaca*

En un metaanálisis de los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca <sup>(25)</sup>, la prevalencia de depresión osciló entre 9% <sup>(26)</sup> y 60% <sup>(27)</sup>, promedio 21,5%. La prevalencia de la depresión se incrementó a medida que aumentaba la severidad de la IC: 11% en clase funcional (CF) I, 20% en CF II, 38% en CF III y 42% en CF IV. El riesgo de muerte fue 2,1 (IC de 95% 1,7-2,6) para los pacientes con depresión en comparación con los no deprimidos. No se pudieron evaluar datos en relación con la eficacia del tratamiento por la heterogeneidad de los estudios incluidos.

En pacientes con depresión, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca fue de 1,5 en un estudio y de 2,6 en otro (no se aportan datos acerca de cuáles son estos estudios).

##### *Riesgo de stroke*

En el estudio Framingham se encontró que los pacientes deprimidos menores de 65 años tuvieron un riesgo de sufrir un stroke o un ataque isquémico transitorio 4,21 veces mayor ( $p < 0,001$ ) que los no deprimidos. En cambio, en los mayores de 65 años no se observó relación entre depresión y stroke <sup>(28)</sup>.

#### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA DEPRESIÓN EN RELACIÓN CON LA ECV

El riesgo de desarrollar ECV en pacientes con depresión

depende de dos tipos de factores. Por un lado, los factores vinculados a su comportamiento, y, por otro, a factores fisiológicos. En lo que tiene que ver con el comportamiento, se ha reportado que los pacientes deprimidos tienen costumbres perjudiciales, tales como el tabaquismo <sup>(29)</sup>, alcoholismo intenso e inactividad física <sup>(30)</sup>, hábitos alimenticios inadecuados, lo que puede contribuir a la presencia de hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes (componentes del síndrome metabólico) <sup>(31,32)</sup> y mala adherencia a los tratamientos indicados <sup>(33)</sup>. La mala adherencia a la medicación indicada (y consecuentemente un aumento del riesgo de reinternaciones) ha sido demostrada en pacientes con síntomas de estrés postraumático luego de un IAM, habiéndose detectado estos síntomas en 10%-20% de los pacientes luego de un IAM <sup>(34)</sup>.

Por otra parte, los pacientes deprimidos presentan alteraciones fisiológicas vinculadas al estrés emocional crónico que sufren, tales como hiperactividad simpáticoadrenal <sup>(35)</sup>, que se manifiesta por niveles elevados de catecolaminas en sangre y orina <sup>(36)</sup>, y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca <sup>(37)</sup>, inestabilidad eléctrica ventricular <sup>(38)</sup>, reacción isquémica al estrés mental, disregulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal <sup>(39-41)</sup>, que se manifiesta por hipercortisolemia <sup>(42)</sup>, y reducida respuesta en la secreción de ACTH ante la infusión del factor liberador del cortisol (CRF por “corticotropin releasing factor”) <sup>(43)</sup> y alteraciones de marcadores biológicos, vinculados a la activación plaquetaria <sup>(44)</sup> e inflamatoria (niveles elevados de interleuquina -IL-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral -TNF- $\alpha$ , entre otros) <sup>(45)</sup> y del sistema inmunitario <sup>(46)</sup>.

El papel de la serotonina en el sistema nervioso central y su participación en la depresión están fuera del alcance de esta revisión. Llamativamente, las plaquetas comparten propiedades similares con las terminales nerviosas de las neuronas serotoninérgicas. Este hecho, afortunado para la investigación del papel de la serotonina y de los inhibidores de su recaptación en las sinapsis serotoninérgicas, lamentablemente implica que la función plaquetaria se altere en forma paralela con las alteraciones de la neurotransmisión vinculadas con la depresión. Efectivamente, los pacientes con depresión tienen alteraciones de sus parámetros plaquetarios, tales como la reducción de los sitios de unión del transportador de la serotonina por imipramina, así como aumentos de los sitios de unión del receptor 5HT<sub>2</sub> de la serotonina en la superficie plaquetaria. La sertralina, potente inhibidor selectivo dosis-dependiente de la recaptación de la serotonina, regula a la baja los receptores cerebrales de la serotonina, y también lo hace en las plaquetas, lo que podría explicar un mecanismo de la acción CV de los ISRS en esta enfermedad.

#### ALTERACIONES GENÉTICAS

Se ha sugerido la posibilidad de que depresión y coronariopatía tengan una vulnerabilidad genética común, y se han propuesto como genes candidatos los vinculados a la inflamación y la serotonina <sup>(47)</sup>. Varias alteraciones genéticas han sido asociadas a riesgo cardiovascular y depresión. El genotipo LL del SLC6A4 se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, que puede atribuirse a una activación plaquetaria, mediada por serotonina, o a la proliferación del músculo liso, o a otros factores de riesgo tales como la depresión o la respuesta al estrés <sup>(48)</sup>. Polimorfismos en el gen de la enzima conversora de la angiotensina se asocian con

depresión, hipercortisolismo y actividad de la enzima conversora, reconocidamente vinculada esta última con la patología cardiovascular <sup>(49)</sup>.

#### DEPRESIÓN Y DESENCADENAMIENTO DE SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

La psicoimmunoneuroendocrinología provee el marco conceptual para explicar la relación entre depresión y eventos coronarios agudos <sup>(50)</sup>. Los procesos que conducen a un evento coronario agudo en pacientes portadores de lesiones ateroscleróticas y disfunción endotelial se ven favorecidos en pacientes deprimidos. Efectivamente, los tres procesos involucrados en los eventos agudos (inestabilidad de placa, factores hemodinámicos y trombosis superpuesta) son favorecidos por la presencia de alteraciones vinculadas a la depresión (y otras alteraciones psiquiátricas). La depresión se asocia con niveles elevados de citoquinas pro inflamatorias, leucocitosis y reclutamiento de macrófagos que generan inestabilidad de placa; la respuesta exagerada en pacientes deprimidos ante situaciones que generan hostilidad, ira y estrés agudo produce vasoconstricción y elevación de la presión arterial a través de la liberación de catecolaminas, favoreciendo la rotura de la placa; finalmente, la agregación plaquetaria asociada a la depresión favorece la trombosis, que puede llevar a un grado de obstrucción coronaria de tal magnitud que produzca un evento agudo.

#### TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LA ECV

Han sido publicados dos estudios clínicos randomizados (SADHART –pacientes con IAM o angina inestable– y ENRICHED –pacientes con IAM–), y otro estudio está en curso (MIND-IT –pacientes con IAM–) en relación con el tratamiento de la depresión en pacientes coronarios. Un cuarto estudio clínico randomizado realizado en pacientes con IAM y depresión, el CREATE, sólo investigó los efectos del tratamiento con citalopram o psicoterapia interpersonal en cuanto a su eficacia como antidepresivos <sup>(51)</sup>. En este estudio, que no analizaremos en detalle por no evaluar eventos CV, se vio que el citalopram era eficaz para el control de la depresión y que la psicoterapia no aportaba beneficios adicionales.

El estudio SADHART incluyó 369 pacientes con un trastorno depresivo mayor durante una internación por IAM o angina inestable: luego de dos semanas fueron asignados a sertralina (50 a 200 mg) o placebo en forma aleatoria. Se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento. La sertralina, antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, resultó segura (a diferencia de lo que sucede con los antidepresivos tricíclicos, que producen alteraciones del ritmo e hipotensión) <sup>(52)</sup>, ya que no afectó negativamente a la contractilidad del ventrículo izquierdo, no prolongó el intervalo QT, ni se asoció con mayor incidencia de arritmias. Desde el punto de vista de la eficacia, esta debe valorarse en cuanto a resultados sobre la depresión y a la morbimortalidad CV. En cuanto a la depresión, llamativamente los resultados fueron ambiguos, beneficiosos o neutros, según la escala de medida que se utilizara. En el subgrupo de pacientes con depresión más severa o recurrente, la sertralina fue eficaz en cuanto al control de la depresión por cualquiera de los índices y también mejoró significativamente la calidad de vida. En cuanto a la evolución CV, los pacientes que recibieron sertralina tuvieron eventos cardíacos severos (muerte, IAM, insuficiencia cardíaca, stroke y angina recurrente) en 14,5%,

en tanto que 22,4% de quienes recibieron placebo presentaron esos eventos. El riesgo relativo resultó ser, por lo tanto, 0,77, pero los límites de confianza de 95% resultaron ser 0,51 y 1,16, por lo cual no se alcanzó la significación estadística. En definitiva, la sertralina resultó segura en el manejo de la depresión en el paciente con un evento coronario agudo, y fue eficaz en el control de la depresión en casos de depresión severa o recurrente. No se pudo demostrar eficacia en cuanto a la evolución CV, si bien se encontró una disminución (no significativa) de eventos cardíacos severos.

El estudio ENRICHD enroló 2.481 pacientes con IAM y depresión y/o percepción de bajo apoyo social, y los sometió a terapia cognitivo-conductual o manejo usual de la depresión, dos a tres semanas después de un IAM, en sesiones realizadas durante un promedio de seis meses. Los casos de depresión más severa eran elegibles para recibir antidepresivos del tipo de los ISRS. Este tratamiento mejoró significativamente la depresión a seis meses, pero los beneficios se diluyeron a los 30 meses. En cuanto a la mortalidad, no hubo cambios significativos (24,1% versus 24,2%). La depresión se constituyó en un factor independiente de riesgo de muerte: los pacientes (de ambas ramas del estudio) que recibieron antidepresivos tuvieron una disminución significativa del riesgo de muerte (HR 0,57; IC 0,38-0,85) con respecto a quienes no los recibieron.

El estudio MIND-IT, en desarrollo en Holanda en 2.140 pacientes con IAM, analiza los efectos del tratamiento antidepresivo con mirtazapina (primera opción) o citalopram (segunda opción) en 320 pacientes con depresión, en comparación con el manejo usual, en cuanto a muerte cardíaca o internaciones por IAM, angina inestable, insuficiencia cardíaca o taquiarritmia ventricular, en un seguimiento promedio de 27 meses<sup>(53)</sup>. Aún no han sido publicados sus resultados.

#### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS ISRS

Además de los potenciales beneficios indirectos de los ISRS sobre la evolución CV a través de sus efectos sobre la depresión, estos antidepresivos tienen efectos directos vinculados a una disminución de la actividad plaquetaria y endotelial, evidenciables por la disminución de la  $\beta$ -tromboglobulina y E-selectina (a través del bloqueo de la recaptación de la serotonina en las plaquetas), según se verificó en un subestudio del SADHART<sup>(54)</sup>. Estos efectos estuvieron presentes inclusive en pacientes que recibían aspirina o clopidogrel. La sertralina actúa sobre los receptores plaquetarios de la serotonina y de esta forma afecta las funciones plaquetarias: adhesión, agregación, secreción y expresión del receptor, actuando por mecanismos diferentes, y, por lo tanto, adicionales, a los de los antiagregantes clásicos (aspirina, dipiridamol, clopidogrel, inhibidores de la GPIIb/IIIa). En pacientes internados por un síndrome coronario agudo y tratados con terapia antiplaquetaria y heparina, el uso de ISRS y (no otros antidepresivos) para tratamiento de la depresión, se asoció con mayor tasa de sangrado (OR 1,65; IC 95% 1,02-2,66) y menor tasa de isquemia miocárdica recurrente, insuficiencia cardíaca o elevación enzimática asintomática durante la internación (OR 0,46; IC 95% 0,22-0,99)<sup>(55)</sup>. Estos hallazgos constituyen manifestaciones clínicas vinculables a esos efectos sobre la función plaquetaria. La eficacia de los ISRS en cuanto a protección CV se correlaciona con la afinidad por el

transportador de la serotonina que tiene cada ISRS. Los que tienen mayor afinidad son paroxetina, sertralina y fluoxetina<sup>(56)</sup>. La clomipramina, antidepresivo tricíclico, también tiene alta afinidad por el transportador de la serotonina<sup>(56)</sup>.

#### PERSPECTIVAS EN EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ECV

Indudablemente, en esta época en que prevalece el respeto por la evidencia en el manejo de los pacientes, está faltando el ECR que confirme o descarte los beneficios del tratamiento de la depresión en pacientes con ECV, en particular en pacientes con IAM. Aunque las informaciones disponibles apunten en el sentido del beneficio de ese tratamiento, no debemos olvidar que en otras situaciones (tales como en el uso de la terapia de reemplazo hormonal o el suministro adicional de antioxidantes para la prevención CV, etcétera), las evidencias no colmaron las expectativas. Dos ECR mostraron resultados que pueden ser objeto de interpretaciones variadas: el estudio SADHART<sup>(57)</sup>, aun mostrando una importante disminución de riesgos en la evolución de los pacientes con IAM y depresión con el uso de sertralina, no tuvo la potencia suficiente para mostrar que esa diferencia pudiera alcanzar significación estadística; el estudio ENRICHD<sup>(58)</sup> mostró que la terapia cognitivo-conductual era eficaz para el tratamiento de la depresión, pero que no disminuyó la morbilidad ni la mortalidad CV en pacientes con IAM y depresión, en tanto que los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico antidepresivo (28% de los pacientes del grupo tratado y 20,6% de los pacientes del grupo control) tuvieron menor incidencia de muerte o IAM.

La posibilidad de que se lleguen a realizar ECR para evaluar la utilidad del tratamiento de la depresión en pacientes con ECV enfrenta dificultades potenciales. Desde el punto de vista metodológico, una vez adoptadas una definición y una medida de la severidad de la depresión universalmente aceptadas, lo más sencillo sería administrar al azar y en forma doble ciega antidepresivos a la mitad de los pacientes deprimidos y placebo a la otra mitad. Pero, ¿es ético no administrar antidepresivos a pacientes deprimidos? Si para salvar esta consideración ética se autoriza el uso abierto de antidepresivos a estos pacientes, muchos pacientes del grupo control los recibirán y podrán desvanecerse las eventuales diferencias entre los dos grupos. Debe tenerse en cuenta en el cálculo del número de pacientes a incluir en un estudio de esa naturaleza que, dadas las características de los pacientes, un porcentaje significativo de ellos no los tomarán, que de los asignados a placebo, un porcentaje significativo recibirá antidepresivos, y que aun en aquellos que no los reciban, el efecto placebo puede ser importante<sup>(59)</sup>. Debe tenerse en cuenta, además, que la medida de la depresión es poco precisa: si 1 mg/dL de glucemia por encima o por debajo de cierto límite nos permite catalogar con precisión si un paciente es o no diabético, por el contrario, utilizando distintas definiciones de depresión en un mismo grupo de pacientes, se encontró con una definición dada una prevalencia doble de la que se encontró utilizando otra definición<sup>(60)</sup>. Todo esto hace que el número de pacientes a incluir (que depende de la prevalencia del evento que se investiga y del efecto del tratamiento sobre ese evento) deba ser mayor que el que arroja ese simple cálculo para que el estudio no resulte insuficiente a fin de dilucidar el tema en

cuestión. Otra opción puede ser comparar un antidepresivo administrado a la mitad de los pacientes, y dejar librado el tratamiento de la depresión al manejo habitual a la otra mitad. Con un criterio preventivo más amplio podría plantearse el uso de antidepresivos en todos los pacientes con IAM, deprimidos o no. A la luz de los conocimientos actuales, ¿existe una información suficiente como para justificar tal estudio? Desde el punto de vista económico, para que un ECR pueda llevarse a cabo, se requiere un presupuesto muy abultado. El estudio SADHART fue financiado por una empresa farmacéutica, y el ENRICHHD por una institución (NHLBI). Seguramente la industria farmacéutica estaría dispuesta a financiarlo si sus perspectivas de beneficios

## RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Es difícil y riesgoso hacer recomendaciones para la práctica cuando la evidencia no es concluyente. En términos generales, cuando se dispone de resultados concluyentes en ECR, lo recomendable es aplicar los tratamientos realizados en esos estudios a pacientes con características similares a las de los estudiados, en cuanto a criterios de inclusión y de exclusión, utilizando los productos del estudio y a las dosis que se emplearon. Sabemos, sin embargo, que en la práctica se suelen violar todas esas recomendaciones y se utilizan tratamientos fuera de las condiciones estrictas de los ECR: como las indicaciones que figuran en la información que acompaña a los medicamentos son las aprobadas, el uso fuera de esas indicaciones se denomina “off-label” (fuera de la etiqueta). En este caso, todo tratamiento antidepresivo con la finalidad de mejorar la evolución CV sería “off-label”, lo que no quiere decir que no se pueda tratar la depresión per se en un paciente con una enfermedad CV. Teniendo en cuenta esta última consideración, la considerable prevalencia de depresión en pacientes con un IAM (probablemente subestimada), la morbilidad que genera (por lo menos afectación de la calidad de vida y riesgos de suicidio), la posibilidad de mejorar la adherencia del paciente a las recomendaciones médicas y posiblemente la posibilidad de actuar sobre los mecanismos fisiológicos que vinculan a la depresión el IAM, podemos establecer ciertas recomendaciones, basándonos en los datos de los ECR más significativos (SADHART y ENRICHHD):

1. Creemos que se debería evaluar a todos los pacientes luego de un IAM, razonablemente después del alta para que la conmoción inicial no contamine la percepción de depresión, utilizando la herramienta más sencilla: el Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). En otras condiciones clínicas de enfermedad CV también se justifica este escrutinio, sin que sea necesario algún período de espera.
2. Los casos más severos (no se requiere en ellos ningún cuestionario) deben ser referidos para un tratamiento adecuado por el psiquiatra, desde el momento de la detección de la depresión.
3. Los casos más leves podrían ser manejados por el cardiólogo o el internista utilizando ISRS, tal como se hizo en el estudio SADHART (sertralina 50-200 mg por día), pero, de todas formas, es preferible la consulta con el especialista, porque los demás médicos suelen ser excesivamente cautos en la utilización de la medicación antidepresiva, especialmente en cuanto a las dosis requeridas. La psicoterapia, llevada a cabo por el especialista correspondiente, puede ser útil para el control de los síntomas

económicos futuros fueran suficientes; esta situación sólo se puede dar en el caso de moléculas que ofrezcan una perspectiva de resultados superiores a las actuales, nuevas moléculas o moléculas recientemente patentadas, para las que el plazo de protección sea suficiente para llevar a cabo el estudio y lograr beneficios con la comercialización antes de que expire ese plazo. Otra opción de financiación, a través de instituciones que controlen o regulen las políticas sanitarias, es notoriamente más restringida.

depresivos.

## CONCLUSIONES

La situación actual puede resumirse de la siguiente forma: está comprobado que los pacientes con IAM y depresión se benefician con el uso de antidepresivos o terapia cognitivo-conductual, o ambos en cuanto al control de su depresión, con lo cual mejora su calidad de vida. Es presumible, pero no probado, que el uso de antidepresivos mejore la evolución CV.

Se debe reconocer la presencia de depresión en pacientes con IAM y tratarla (preferentemente con ISRS), con lo cual, seguramente, mejoraremos su calidad de vida y presumiblemente su evolución CV.

## AGRADECIMIENTO

Al Dra. Graciela Bouza de Suaya (psiquiatra, psicoanalista, master en Psicoimmunoneuroendocrinología) por su revisión crítica del manuscrito, aportes y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Rumsfeld JS, Ho P.** Depression and cardiovascular disease. A call for recognition. *Circulation* 2005; 111: 250-3.
2. **Botella de Maglia J.** Etimología del corazón. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 327-30.
3. **Acuña de Figueroa F.** Nomenclatura y apología del carajo. [Monografía en línea]. 1922 : [2 pág]. Obtenido de: <http://www.desmemoria.8m.com/apologia.htm>. (consultado 11/05/07)
4. **Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M.** Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
5. **Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG.** Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.
6. **Frasure-Smith N, Lespérance F.** Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005; 67: S19-25.
7. **Davidson KW, Kupfer DJ, Bigger JT, Califf RM, Carney RM, Coyne JC, et al.** National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report. *Psychosom Med* 2006; 68: 645-50.



8. **Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF.** Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66: 305-15.
9. **Nicholson N, Kuper H, Hemingway H.** Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6.362 events among 146.538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27: 2763.
10. **Lapane K, Zierler S, Lasater T, Barbour M, Carleton R, Hume A.** Is the use of psychotropic drugs associated with increased risk of ischemic heart disease? *Epidemiology* 1995; 6: 376-81.
11. **Yasuda N, Mino Y, Koda S, Ohara H.** The differential influence of distinct clusters of psychiatric symptoms, as assessed by the general health questionnaire, on cause of death in older persons living in a rural community of Japan. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 313-20.
12. **Mykletun A, Bjerkeset O, Dewey M, Prince M, Overland S, Stewart R.** Anxiety, Depression, and Cause-Specific Mortality: The HUNT Study. *Psychosom Med* 2007; 69: 323-31.
13. **González LE.** Los uruguayos y la depresión. *Diario El País*[artículo en línea]. 1998 Set: [8 p]. Disponible en: <http://www.cifra.com.uy/co130998.htm>. (consultado 7/8/07).
14. **Carinci F, Nicolucci A, Ciampa A, Labbrozzi D, Bettinardi O, Zotti AM, et al.** Role of interactions between psychological and clinical factors in determining 6-month mortality among patients with acute myocardial infarction –application of recursive partitioning techniques to the GISSI-2 database. *Eur Heart J* 1997; 18: 835-45.
15. **Denollet J, Brutsaert DL.** Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-73.
16. **Schwartzmann L, Caporale B, Suárez A, Sancristóbal S.** Incidencia de trastornos psíquicos en pacientes con enfermedades médicas: ¿qué hacer? *Rev Psiquiatría Uruguaya* 2003; 67: 21-38.
17. **Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH.** Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1495–500.
18. **de Jonge P, van den Brink RHS, Spijkerman TA, Ormel J.** Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2204-8.
19. **Grace SL, Abbey SE, Kapral MK, Fang J, Nolan RP, Stewart DE.** Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome *Am J Cardiol* 2005; 96: 1179-85.
20. **Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, Tevelde A, Simeone C, et al.** Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-33.
21. **Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, et al.** Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 613-7.
22. **Burg MM, Benedetto MC, Rosenberg R, Soufer R.** Presurgical depression predicts medical morbidity at 6-months after coronary artery bypass grafting. *Psychosom Med* 2003; 65: 111-8.
23. **Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP.** Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1766-71.
24. **Mallik S, Krumholz HM, Lin ZQ, Kasl SV, Mattern JA, Roumains SA, et al.** Patients with depressive symptoms have lower health status benefits after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2005; 111: 271-7.
25. **Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ.** Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1527-37.
26. **Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM.** Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 199-205.
27. **Pihl E, Jacobsson A, Fridlund B, Stromberg A, Martensson J.** Depression and health-related quality of life in elderly patients suffering from heart failure and their spouses: a comparative study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 583-9.
28. **Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen AH, Brady S, Kase CS, et al.** Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2007; 38: 16-21.
29. **Lehto S, Koukkunen H, Hintikka J, Viinamaki H, Laakso M, Pyorala K.** Depression after coronary heart disease events. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 580-3.
30. **Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD.** Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 220-31.
31. **Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ.** The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069-78.
32. **Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG.** Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1140-2.
33. **DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW.** Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
34. **Shemesh E, Yehuda R, Milo O, Dinur I, Rudnick A, Vered Z, et al.** Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med* 2004; 66: 521-6.
35. **Siever LJ, Davis KL.** Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1017-31.
36. **Carney RM, Freedland KE, Veith RC.** Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67: s29-s33.
37. **Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS.** Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-4.
38. **Brunckhorst CB, Holzmeister J, Scharf C, Binggeli C, Duru F.** Stress, depression and cardiac arrhythmias. *Ther Umsch* 2003; 60: 673-81.
39. **Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M.** Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol* 2001; 57: 141-52.
40. **Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP.** Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 716-29.
41. **Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD, Jr.** Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 2001; 22: 845-51.
42. **Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF.** Cortisol production in depressive illness: a clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23: 289–98.
43. **Kathol RG, Jaeckle RS, Lopez JF, Meller WH.** Consistent reduction of ACTH responses to stimulation with CRH, vasopressin, and hypoglycaemia in patients with major depression. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 468-78.
44. **Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al.** Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1313-7.
45. **Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M.** Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62: 601-5.
46. **Maes M.** Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 11-38.
47. **McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dubé M-P, Théroux P, Rouleau GA, Duan QL, et al.** Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med* 2006; 68: 187-200.
48. **Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, Evans A, Kee F, Ruidavets JB, et al.** Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction: Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM). *Circulation* 2002; 105: 2943-5.
49. **Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, et al.** Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar

depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 1003-15.

50. **Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M.** Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 15-21.

51. **Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, et al.** Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease. The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial. *JAMA* 2007; 297: 367-79.

52. **Thanacoody HK, Thomas SH.** Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005; 24: 205-14.

53. **van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP, et al.** Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J* 2002; 144: 219-25.

54. **Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, et al; Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group.** Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003; 108: 939-44.

55. **Ziegelstein RC, Meuchel J, Kim TJ, Latif M, Alvarez W, Dasgupta N, et al.** Selective serotonin reuptake inhibitor use by patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2007; 120: 525-30.

56. **Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE.** Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 32-6.

57. **Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al.** Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina: Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial. *JAMA* 2002; 288: 701-9.

58. **Writing Committee for the ENRICHD Investigators.** The effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3106-16.

59. **Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M.** Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-7.

60. **Koenig HG, George LK, Peterson BL, Pieper CF.** Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1376-83.

## Apéndice

### A. PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9 (PHQ-9)

¿Durante las últimas dos semanas, cuán frecuentemente le han causado alguna molestia algunos de los siguientes problemas?

Todas se puntúan de la siguiente forma:

0 (en absoluto)

1 (varios días)

2 (más de la mitad de los días)

3 (casi todos los días).

Luego se suman los puntos (puntaje posible 0 a 27).

1. Poco interés o placer en hacer cosas.

2. Sentirse bajoneado, deprimido o sin esperanzas.

3. Problemas para dormirse o mantener el sueño, o dormir demasiado.

4. Sentirse cansado o con poca energía.

5. Poco apetito o comer demás.

6. Sentirse mal consigo mismo, o que usted es una falla o una decepción para usted o su familia.

7. Problemas para concentrarse en las cosas, como leer el diario o mirar televisión.

8. ¿Habla o se mueve tan lentamente que otras personas lo notan? O lo contrario, está tan agitado o inquieto que estuvo en movimiento mucho más de lo habitual.

9. Pensamientos acerca de que estaría mejor si se muriera o lastimara de alguna manera.

| <i>Puntaje</i> | <i>Severidad</i>               |
|----------------|--------------------------------|
| 0-4            | Sin depresión                  |
| 5-9            | Depresión leve                 |
| 10-14          | Depresión moderada             |
| 15-19          | Depresión moderadamente severa |
| 20-27          | Depresión severa               |

### B. BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)

Sumar tantos puntos como los que se marcan en el ítem que mejor describa su situación

1. Tristeza

0 No me siento triste.

1 Me siento triste.

2 Me siento triste todo el tiempo y no puedo salir de mi tristeza.

3 Estoy tan triste e infeliz que no puedo soportarlo.

2. Proyección

0 No me siento particularmente desanimado ante el futuro.

1 Me siento desanimado con respecto al futuro.

2 Siento que no me espera nada bueno en el futuro.

- 3 Siento que en el futuro no hay esperanza y que las cosas no pueden mejorar.
3. Fracaso
- 0 No creo que yo sea un fracaso.
- 1 Creo que he fracasado más que cualquier persona normal.
- 2 Al recordar mi vida pasada, todo lo que puedo ver es un montón de fracasos.
- 3 Creo que soy un fracaso absoluto como persona.
4. Satisfacción
- 0 Obtengo tanta satisfacción de las cosas como la que solía obtener antes.
- 1 No disfruto de las cosas tanto como antes.
- 2 Ya no obtengo verdadera satisfacción de nada.
- 3 Estoy insatisfecho o aburrido de todo.
5. Culpabilidad
- 0 No me siento especialmente culpable.
- 1 No me siento culpable una buena parte del tiempo.
- 2 Me siento culpable casi siempre.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.
- 2 Me gustaría matarme.
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad.
10. Llanto
- 0 No lloro más de lo de costumbre.
- 1 Ahora lloro más de lo que lo solía hacer.
- 2 Lloro todo el tiempo.
- 3 Solía poder llorar, pero ahora no puedo llorar aunque quiera.
11. Irritación
- 0 Las cosas no me irritan más que de costumbre.
- 1 Las cosas me irritan más que de costumbre.
- 2 Estoy irritado una buena parte del tiempo.
- 3 Me siento irritado todo el tiempo.
6. Castigo
- 0 No creo que esté siendo castigado.
- 1 Creo que puedo ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Pienso que estoy siendo castigado.
7. Autovaloración
- 0 No me siento decepcionado de mí mismo.
- 1 Me he decepcionado a mí mismo.
- 2 Estoy en conflicto conmigo mismo.
- 3 Me odio.
8. Autocrítica
- 0 No creo ser peor que los demás.
- 1 Me critico por mis debilidades o errores.
- 2 Me culpo siempre por mis errores.
- 3 Me culpo de todo lo malo que sucede.
9. Suicidio
- 0 No pienso en el suicidio.
- 1 Pienso en matarme, pero no lo haría.
12. Interés social
- 0 No he perdido el interés por las personas.
- 1 Estoy menos interesado en otras personas que de costumbre.
- 2 He perdido casi todo mi interés por otras personas.
- 3 He perdido todo mi interés por otras personas.
13. Toma de decisiones
- 0 Tomo decisiones casi siempre.
- 1 Postergo la adopción de decisiones más que de costumbre.
- 2 Tengo más dificultad para tomar decisiones que antes.
- 3 Ya no puedo tomar decisiones.
14. Aspecto físico
- 0 No creo que mi aspecto sea peor que de costumbre.

1 Me preocupa el hecho de parecer viejo y sin atractivos.

2 Me preocupa seriamente mi aspecto, y parezco poco atractivo.

3 Pienso que soy feo.

15. Voluntad de trabajo

0 Puedo trabajar tan bien como antes.

1 Me cuesta más esfuerzo empezar a hacer algo.

2 Tengo que obligarme seriamente para hacer cualquier cosa.

3 No puedo trabajar en absoluto.

16. Sueño

0 Puedo dormir tan bien como antes.

1 No puedo dormir tan bien como antes.

2 Me despierto una o dos horas más temprano que de costumbre y me cuesta mucho volver a dormir.

3 Me despierto varias horas antes que de costumbre y no puedo volver a dormir.

17. Cansancio

0 No me canso más que de costumbre.

1 Me canso mas fácilmente que de costumbre.

2 Me canso sin hacer nada.

3 Estoy demasiado cansado como para hacer cualquier cosa.

18. Apetito.

0 Mi apetito no es peor que de costumbre.

1 Mi apetito no es tan bueno como antes.

2 Mi apetito está mucho peor ahora.

3 Ya no tengo apetito.

19. Baja de peso

1. Conciliar el sueño:

0 Nunca he demorado más de 30 minutos en dormirme.

1 He demorado por lo menos 30 minutos en dormirme, menos de la mitad del tiempo.

2 He demorado por lo menos 30 minutos en dormirme, más

0 No he perdido mucho peso últimamente.

1 He bajado más de dos kilos y medio.

2 He bajado más de cinco kilos.

3 He bajado más de siete kilos y medio.

20. Molestias físicas

0 No me preocupo por mi salud más que de costumbre.

1 Estoy preocupado por problemas físicos como, por ejemplo, dolores, molestias estomacales o estreñimiento.

2 Estoy muy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en otra cosa.

3 Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en ninguna otra cosa.

21. Sexo

0 No he notado cambio alguno reciente en mi interés por el sexo.

1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que estaba antes.

2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo.

3 He perdido por completo el interés en el sexo.

Puntaje y severidad de la depresión

0-9 Ausencia de depresión.

10-18 Depresión leve.

19-29 Depresión moderada.

30-63 Depresión severa

Puntajes por debajo de 4 probablemente significan negación de la depresión, y por encima de 40 probablemente signifiquen una exageración de los síntomas.

#### C. INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS (IDS-SR)

*Sumar tantos puntos como los que se marcan en el ítem que mejor describa su situación durante los últimos 7 días.*

de la mitad del tiempo.

3 He demorado más de 60 minutos en dormirme, más de la mitad del tiempo.

2. Sueño nocturno:

0 No me he despertado durante la noche.

- 1 Todas las noches he tenido sueño ligero e intranquilo y me he despertado varias veces por corto tiempo.
  - 2 Al menos una vez cada noche me he despertado pero he vuelto a dormirme fácilmente.
  - 3 Cada noche me he despertado más de una vez y me he quedado despierto/a durante 20 minutos o más, más de la mitad del tiempo.
3. Despertarse demasiado temprano:
- 0 La mayor parte del tiempo me he despertado no más de 30 minutos antes de la hora de levantarme.
  - 1 Más de la mitad del tiempo me he despertado más de 30 minutos antes de la hora de levantarme.
  - 2 Casi siempre me he despertado por lo menos una hora antes de lo necesario, pero eventualmente he vuelto a dormirme.
  - 3 Me he despertado por lo menos una hora antes de lo necesario, y ya no he podido volver a dormir.
4. Dormir demasiado:
- 0 He dormido no más de 7-8 horas por noche, sin haber hecho siesta durante el día.
  - 1 He dormido no más de 10 horas en un período de 24 horas, incluyendo las siestas.
  - 2 He dormido no más de 12 horas en un período de 24 horas, incluyendo las siestas.
  - 3 He dormido más de 12 horas en un período de 24 horas, incluyendo las siestas.
5. Sensación de tristeza:
- 0 No me he sentido triste.
  - 1 Me he sentido triste menos de la mitad del tiempo.
  - 2 Me he sentido triste más de la mitad del tiempo.
  - 3 Me he sentido triste casi todo el tiempo.
6. Disminución del apetito:
- 0 Mi apetito habitual no ha cambiado.
  - 1 He comido mucho menos frecuentemente o en menos cantidad que lo habitual.
  - 2 He comido mucho menos que lo habitual y sólo haciendo un esfuerzo.
  - 3 Casi no he comido en un período de 24 horas, y sólo haciendo un tremendo esfuerzo o cuando los demás me han convencido que coma.
7. Aumento del apetito:
- 0 Mi apetito habitual no ha cambiado.
  - 1 He sentido la necesidad de comer con más frecuencia que lo habitual.
  - 2 A menudo he comido con más frecuencia y/o más cantidad que lo habitual.
  - 3 He sentido impulsos de comer de más, tanto en las comidas como entre comidas.
8. Pérdida de peso (dentro de las últimas dos semanas):
- 0 Mi peso no ha cambiado.
  - 1 Siento como si hubiera tenido una leve pérdida de peso.
  - 2 He perdido 1 kilo o más.
  - 3 He perdido más de 2 kilos.
9. Aumento de peso (dentro de las últimas dos semanas):
- 0 Mi peso no ha cambiado.
  - 1 Siento como si hubiera tenido un leve aumento de peso.
  - 2 He aumentado 1 kilo o más.
  - 3 He aumentado más de 2 kilos.
10. Concentración/Toma de decisiones:
- 0 Mi capacidad habitual para concentrarme o tomar decisiones no ha cambiado.
  - 1 A veces me he sentido indeciso/a o me he dado cuenta que me distraigo.
  - 2 La mayor parte del tiempo he tenido que esforzarme para mantener la atención o para tomar decisiones.
  - 3 No he podido concentrarme suficientemente para leer o ni siquiera he podido tomar decisiones sin importancia.
11. Percepción de mí mismo/a:
- 0 Me he considerado que valgo tanto y tengo los mismos derechos que las demás personas.
  - 1 Me he sentido más culpable que lo habitual.
  - 2 En gran medida, creo que le he causado problemas a otras personas.
  - 3 He pensado casi constantemente en mis defectos, tanto en los importantes como en los triviales.
12. Pensamientos de muerte o suicidio:

- 0 No he pensado en el suicidio o la muerte.
- 1 He sentido que mi vida está vacía o me he preguntado si vale la pena vivir.
- 2 He pensado en el suicidio o la muerte varias veces por semana durante varios minutos.
- 3 He pensado en el suicidio o la muerte varias veces al día con cierto detalle, he hecho planes de cómo suicidarme o realmente he intentado quitarme la vida.

13. Interés general:

- 0 Mi interés habitual en otras personas o actividades no ha cambiado.
- 1 He notado que estoy menos interesado/a en la gente o en actividades.
- 2 Sólo me han interesado una o dos de las actividades que solía hacer.
- 3 No he tenido prácticamente ningún interés en las actividades que solía hacer.

14. Nivel de energía:

- 0 Mi nivel de energía habitual no ha cambiado.
- 1 Me he cansado más fácilmente que lo habitual.
- 2 He tenido que hacer un gran esfuerzo para empezar o terminar mis actividades diarias (por ejemplo: hacer las compras, estudiar, cocinar o ir a trabajar).
- 3 Realmente, no he podido realizar la mayoría de mis actividades diarias porque simplemente no he tenido energías.

15. Sensación de enlentecimiento:

- 0 Mi velocidad habitual para pensar, hablar y moverme no ha cambiado.
- 1 Me he dado cuenta que mi pensamiento ha estado lento o que mi voz ha sonado monótona y apagada.
- 2 He demorado varios segundos en responder la mayoría de las preguntas y estoy seguro/a que mi pensamiento está enlentecido.
- 3 Con frecuencia, sólo haciendo un extremo esfuerzo he podido responder las preguntas.

16. Sensación de inquietud:

- 0 No me he sentido inquieto/a.
- 1 Con frecuencia, he estado intranquilo/a, me he apretado las manos o he necesitado cambiar la posición en la que estaba sentado/a.

2 He tenido impulsos de estar en movimiento y he estado bastante inquieto/a.

3 Por momentos, me ha resultado imposible quedarme sentado/a y he necesitado caminar alrededor.

Para calcular el puntaje sume:

1. El mayor puntaje de los ítems (1-4) + ítem 5 + el mayor puntaje de los ítems (6-9) + ítem 10 + ítem 11 + ítem 12 + ítem 13 + ítem 14 + el mayor puntaje de los ítems 15 y 16.

Score total (rango 0-27)

**D. HAMILTON RATING SCALE FOR DEPRESSION (HAM-D-17 ITEM VERSION)**

**1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)**

0 puntos - Ausente.

1 punto - Estas sensaciones se indican solo al ser preguntados.

2 puntos - Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente.

3 puntos - Sensaciones no comunicadas verbalmente, sino por la expresión facial, postura, voz o tendencia al llanto.

4 puntos - El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea.

**2. Sensación de culpabilidad**

0 puntos - Ausente.

1 punto - Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente.

2 puntos - Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones.

3 puntos - La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad.

4 puntos - Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

**3. Idea de suicidio**

0 puntos - Ausente.

1 punto - Le parece que la vida no merece la pena ser vivida.

2 puntos - Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse.

3 puntos - Ideas o amenazas de suicidio.

4 puntos - Intentos de suicidio.

#### **4. Insomnio precoz**

0 puntos - Ausente.

1 punto - Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo más de media hora.

2 puntos - Dificultades para dormirse cada noche.

#### **5. Insomnio medio**

0 puntos - Ausente.

1 punto - El paciente se queja de estar inquieto durante la noche.

2 puntos - Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se puntúa como 2, excepto si está justificada (orinar, tomar o dar medicación...).

#### **6. Insomnio tardío**

0 puntos - Ausente.

1 punto - Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse.

2 puntos - No puede volver a dormirse si se levanta de la cama.

#### **7. Problemas en el trabajo y actividades**

0 puntos - Ausentes.

1 punto - Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su trabajo, actividad o aficiones.

2 puntos - Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación.

3 puntos - Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad.

4 puntos - Dejó de trabajar por la presente enfermedad.

#### **8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra; empeoramiento de la concentración; actividad motora disminuida)**

0 puntos - Palabra y pensamiento normales.

1 punto - Ligero retraso en el diálogo.

2 puntos - Evidente retraso en el diálogo.

3 puntos - Diálogo difícil.

4 puntos - Torpeza absoluta.

#### **9. Agitación**

0 puntos - Ninguna.

1 punto - “Juega” con sus manos, cabellos, etcétera.

2 puntos - Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etcétera.

#### **10. Ansiedad psíquica**

0 puntos - No hay dificultad.

1 punto - Tensión subjetiva e irritabilidad.

2 puntos - Preocupación por pequeñas cosas.

3 puntos - Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla.

4 puntos - Terrores expresados sin preguntarle.

#### **11. Ansiedad somática: signos o síntomas somáticos concomitantes de la ansiedad, como:**

- Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones.
- Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias.
- Respiratorios: hiperventilación, suspiros.
- Frecuencia urinaria.
- Sudoración.

0 puntos - Ausente.

1 punto - Ligera.

2 puntos - Moderada.

3 puntos - Grave.

4 puntos - Incapacitante.

#### **12. Síntomas somáticos gastrointestinales**

0 puntos - Ninguno.

1 punto - Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen.

2 puntos - Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal o para sus síntomas gastrointestinales.

#### **13. Síntomas somáticos generales**

0 puntos - Ninguno.

1 punto - Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, mialgias. Fatigabilidad y pérdida de energía.

2 puntos - Cualquiera de los síntomas anteriores se puntúa

como 2 si está muy bien definido.

#### **14. Síntomas genitales como pérdida de la libido y trastornos menstruales**

0 puntos - Ausentes.

1 punto - Débiles.

2 puntos - Graves.

3 puntos - Incapacitantes.

#### **15. Hipocondría**

0 puntos - No la hay.

1 punto - Preocupado de sí mismo (corporalmente).

2 puntos - Preocupado por su salud.

3 puntos - Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc.

4 puntos - Ideas delirantes hipocondríacas.

#### **16. Pérdida de peso (completar solo A o B)**

A.- Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)

0 puntos - No hay pérdida de peso.

1 punto - Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual.

2 puntos - Pérdida de peso definida según el enfermo.

B.- Según pesaje por parte del médico (evaluaciones siguientes)

0 puntos - Pérdida de peso inferior a 500 g por semana (de promedio).

1 punto - Pérdida de peso de más de 500 g por semana (de promedio).

2 puntos - Pérdida de peso de más de 1 Kg por semana (de promedio).

#### **17. Insight (conciencia de enfermedad)**

0 puntos - Se da cuenta de que está deprimido y enfermo.

1 punto - Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.

2 puntos - Niega estar enfermo.

| <i>Puntuación</i> | <i>Gravedad del cuadro</i> |
|-------------------|----------------------------|
| 0-7               | Estado normal              |
| 8-12              | Depresión menor            |
| 13-17             | Menos que depresión mayor  |
| 18-29             | Depresión mayor            |
| 30 o más          | Más que depresión mayor    |