

## **Nuevos aspectos fisiopatológicos en la intervención psicosocial de las personas con enfermedad arterial coronaria**

### **New pathophysiological aspects in the psychosocial intervention of the coronary illness patient**

**Julio Oscar Cabrera Rego,<sup>I</sup> Julio César Gandarilla Sarmientos,<sup>II</sup> Ida González Díaz<sup>III</sup>**

<sup>I</sup> Máster en Ciencias. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 3er. Año en Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 2do. Año en Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

Varios estudios han obtenido vasta información de dominios específicos psicosociales como la depresión, la ansiedad, los rasgos de carácter, los trastornos de personalidad, y han mostrado una clara evidencia acerca de la significativa contribución de esos factores psicosociales en la expresión y patogénesis de las enfermedades coronarias. Se hizo esta revisión para examinar las nuevas evidencias epidemiológicas acerca de la asociación entre estos factores de riesgo psicosociales y la enfermedad arterial coronaria e identificar los principales mecanismos fisiopatológicos que subyacen entre estas 2 entidades. Esta aproximación parte del nacimiento de un campo emergente en la cardiología conductual, basado en el entendimiento de que estos factores de riesgo psicosociales y conductuales en la enfermedad coronaria no solamente están estrechamente relacionados, sino que también requieren de un trabajo en equipo entre cardiólogos, psiquiatras y otros especialistas de la atención primaria.

**Palabras clave:** Depresión, ansiedad, estrés, intervención psicosocial, enfermedad coronaria.

---

## ABSTRACT

Some studies have obtained vast information on psychosocial specific domains including depression, anxiety, character traits, and personality disorders and have demonstrated a clear evidence on the significant contribution of these psychosocial factors to expression and pathogenesis of coronary diseases. The objective of present review was to examine the new epidemiological evidences on the association between these psychosocial risk factors and the coronary arterial disease and to identify the main pathophysiological mechanisms present among these two entities. This approach is from the rise of a emergent field in behavioral cardiology, based on the understanding that these psychosocial and behavioral risk factors in coronary disease not only are closed related, but that also they require a team work among cardiologists, psychiatrists and other specialists of primary care.

**Key words:** Depression, anxiety, stress, psychosocial intervention, coronary disease.

---

## INTRODUCCIÓN

Durante las pasadas 2 décadas se acumuló considerable evidencia con respecto a la asociación de marcadores de estrés y otros factores de riesgo psicosociales (FRPS): ansiedad y depresión, factores temperamentales como ira y hostilidad, estresores crónicos como bajo *status* socioeconómico, pobre apoyo social, estrés laboral y estrés marital, con la enfermedad arterial coronaria (EAC).<sup>1</sup> Sin embargo, comparados con los factores de riesgo biológicos o de estilo de vida, el estrés es más difícil de valorar, ya que no existe pleno consenso con su definición o medición como ocurre con los demás.

De todos estos factores, la American Heart Association considera la depresión como 1 de los 6 campos de mayor impacto de discapacidad generados por la enfermedad cardiovascular.<sup>2</sup> El estudio INTERHEART realizado en 262 centros con unidades coronarias agudas en 52 países demostró que los estresores psicosociales mostraron relación positiva con un incremento para el riesgo de infarto del miocardio (IMA).<sup>3</sup> La depresión es 3 veces más común en enfermos cardiovasculares que en la población general. Se ha estimado que del 15-20 % de los pacientes experimentan un episodio depresivo mayor en el año posterior a la presentación de un infarto agudo del miocardio (IAM) y que alrededor del 45 % de ellos exhiben síntomas consistentes con depresión menor durante la hospitalización inicial.<sup>4</sup> De hecho, entre aquellos hospitalizados por un síndrome coronario agudo (SCA) o por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la depresión es un factor de riesgo independiente de mortalidad y de incidentes cardíacos adversos recurrentes.<sup>5,6</sup>

De la misma manera se ha descrito una prevalencia de síntomas ansiosos en pacientes con enfermedad cardíaca crónica del 5 al 10 %, la cual se eleva al 50 % en pacientes con enfermedad cardíaca aguda en la unidad de cuidados intensivos.<sup>7</sup>

La intervención psicológica en estos pacientes es ya incuestionable y aborda los momentos clásicos de la prevención: primario (estimular conductas saludables de vida y abandonar las perjudiciales),<sup>8</sup> secundario (eliminar o reducir estos síntomas depresivos o ansiosos, concomitantes o precipitantes de la enfermedad cardíaca, transformar la personalidad tipo A o al menos reducir las manifestaciones de su comportamiento, reducir el riesgo de enfermedad cardíaca o de muerte súbita y evitar las interacciones farmacológicas que producen mayor riesgo de enfermedad cardíaca o trastornos depresivos y ansiosos),<sup>9</sup> terciario (inserción en la vida laboral y social con rendimiento y satisfacción).<sup>8</sup>

### Aspectos epidemiológicos de interés

Las altas tasas de depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular han sido documentadas desde inicios de 1960.<sup>10</sup> Un total de 11 estudios publicados entre 1987 y el 2001 reportaron tasas de depresión mayor entre 17 y 21 %.<sup>11,12</sup> Otros estudios han estimado que entre 20 y 45 % de los pacientes, posinfarto de miocardio, tendrán algún tipo de síntoma depresivo.<sup>13</sup> En un estudio realizado por *Bettina* y otros, en 100 pacientes con enfermedad coronaria estable, egresados del Hospital General de Massachusetts, el 29 % tenía antecedentes de episodios depresivos mayores, distimia (15 %), episodios depresivos mayores recurrentes (31 %), ansiedad (24 %) e insomnio (13 %).<sup>14</sup> *Frasure-Smith* y otros, mostraron que pacientes que estaban deprimidos una semana después de sufrir un IMA tenían una probabilidad de morir de 3 a 4 veces mayor en los próximos 6 meses que aquellos que no estaban deprimidos. Incluso, después de 18 meses, la depresión continuó siendo un factor de riesgo independiente en relación con la muerte cardíaca.<sup>15</sup> En un estudio de cohorte de más de 1 000 pacientes con enfermedad coronaria estable, *Whooley* y otros encontraron que, de aquellos participantes con trastornos depresivos de base, el 50 % tuvo más probabilidades de padecer accidentes cardiovasculares que aquellos que no lo tenían. Los que tenían síntomas depresivos eran más jóvenes y con mayor probabilidad, mujeres, más fumadores, con más inactividad física y menos aceptación de las medicaciones. Los síntomas depresivos estuvieron asociados a mayor uso de antidepresivos, mayor excreción urinaria de norepinefrina en 24 h, mayores niveles de proteína C reactiva y menores niveles de ácidos grasos tipo Omega-3.<sup>16</sup>

Los pacientes que padecen ansiedad, a menudo acuden a consulta por arritmias, entre las que se encuentran taquicardias sinusales y supraventriculares, bradicardia sinusal, despolarización ventricular prematura y taquiarritmias ventriculares letales.<sup>17</sup> Varios reportes informan sobre pacientes con profunda disminución reversible de la función ventricular izquierda después de estrés emocional súbito, como los estudios de Japón, donde este patrón de disfunción ventricular izquierda ha sido denominado miocardiopatía de Takotsubo. Recientemente, la expresión deformidad transitoria en balón, de la región apical del ventrículo izquierdo, ha sido usada para describir anomalías similares en pacientes después de un estrés emocional o físico y su mecanismo podría ser por isquemia secundaria a espasmo de las coronarias epicárdicas por incremento en el tono simpático.<sup>18</sup>

Se ha señalado que la depresión es más prevalente en mujeres que en hombres. De manera similar, las mujeres experimentan mayor ansiedad durante el ingreso hospitalario y al año de seguimiento después de un IMA.<sup>19</sup> *Mallik* y otros demostraron, en un estudio multicéntrico, que las mujeres tuvieron más episodios depresivos mayores en comparación con los hombres, ajustaron esta variable para

todos los grupos etarios y fue mayor incluso en mujeres jóvenes.<sup>20</sup> Algunas de las explicaciones más interesantes al respecto señalan que las mujeres tienen menores probabilidades de ser referidas a los programas de rehabilitación cardíaca que los hombres.

### **Mecanismos fisiopatológicos en la depresión y la ansiedad del enfermo del corazón**

Al respecto se han enunciado numerosos mecanismos, como mediadores potenciales, que incluyen el hábito de fumar, la falta de ejercicio, el no seguimiento de la terapéutica, menor variabilidad de la frecuencia cardíaca, toxicidad por antidepresivos, incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis, mayores niveles de catecolaminas, factores dietéticos, bajos niveles de omega-3 e incremento de los niveles de serotonina y de la actividad plaquetaria.<sup>21</sup> Los numerosos mecanismos descritos para vincular la depresión con las enfermedades cardiovasculares pueden dividirse en 2 grupos principales:

1. Mecanismos biológicos directos.
2. Mecanismos indirectos mediados por la conducta, el estilo de vida y diversos factores psicosociales.

#### *Mecanismos biológicos directos*

a) Eje hipotálamo-hipófisis-médula suprarrenal: en respuesta a un estresor, el hipotálamo aumenta la síntesis y liberación de hormona corticotrópica por la hipófisis (CRH), la cual promueve la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH y el sistema nervioso simpático (SNS) promueven la secreción de cortisol y catecolaminas, respectivamente. Los cambios autonómicos y endocrinos asociados con la depresión (exceso en la secreción de cortisol, alteración en el mecanismo de retroalimentación del cortisol plasmático, concentraciones alteradas de CRH y ACTH y la regulación anormal de las catecolaminas) no son diferentes de aquellos asociados con la exposición al estrés.<sup>22</sup> Los niveles elevados de cortisol pueden acelerar el desarrollo de hipertensión y aterosclerosis y ocasionar daño del endotelio vascular. Los altos niveles de catecolaminas predisponen a la vasoconstricción, a la frecuencia cardíaca elevada y a la activación plaquetaria. De hecho, el estrés emocional abrupto puede causar disfunción del ventrículo izquierdo, incluso en personas sin enfermedad arterial coronaria.<sup>23</sup>

b) Disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC): numerosos neurotransmisores que actúan al nivel central y periférico (dopamina, norepinefrina, acetilcolina y serotonina), están involucrados en la modulación de la VFC. La reducción en la VFC es un reflejo del desbalance simpático-vagal y un factor predisponente para la aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC).<sup>24</sup> *Carney* y otros han reportado que los pacientes con enfermedad arterial coronaria y depresión tienen significativamente menos VFC que aquellos pacientes no deprimidos.<sup>25</sup> Esta asociación ocurre de manera similar en aquellos que sufren un IMA, lo cual demuestra que el efecto adverso de la depresión puede mediar la supervivencia después del infarto.<sup>26</sup>

c) Disminución en la sensibilidad barorrefleja: *Watkins* y *Grossman* han reportado alteraciones en la sensibilidad barorrefleja en pacientes con enfermedades cardíacas y depresión.<sup>27</sup> El barorreflejo arterial es resultado del sistema nervioso simpático y parasimpático, así como de los mecanismos del sistema nervioso central (SNC) involucrados en el control cardiovascular. Cambios en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa han sido reportados en las estructuras

corticales, límbicas y del tronco encefálico de pacientes deprimidos.<sup>28</sup> Se ha demostrado que alteraciones en la actividad de ciertas estructuras cerebrales (corteza prefrontal dorsolateral, corteza orbitofrontal, hipocampo, amígdala, hipotálamo y tálamo) pueden afectar el tono cardíaco autonómico. Por ejemplo, se ha evidenciado que la estimulación eléctrica del hipotálamo incrementa la actividad nerviosa simpática y que la estimulación de la amígdala y del hipocampo es capaz de inducir arritmias.<sup>29</sup>

d) Disfunción del sistema inmune: los desarrollos logrados en la psico-neuro-inmunología sugieren que los episodios depresivos mayores pueden modificar la respuesta del sistema inmune y que, de manera inversa, las anomalías inmunológicas desempeñan un rol en la causa de la depresión. La depresión mayor se asocia a una excesiva secreción de citocinas proinflamatorias involucradas en la respuesta inmune inespecífica (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN).<sup>30</sup> La administración de TNF- $\alpha$  provoca la aparición de síntomas depresivos como fatiga, letargia y anorexia.<sup>31</sup> La administración de IL-1 $\beta$  produce letargia, alteraciones del sueño, del apetito y trastornos psicómotors.<sup>32</sup> Un estudio prospectivo demostró la correlación entre los *scores* de depresión y los niveles de proteína C reactiva en pacientes pos-IMA.<sup>33</sup> Las IL-1, IL-6 y el TNF- $\alpha$  están involucrados en el daño al endotelio vascular y en la cascada inflamatoria del proceso de aterosclerosis favorecen la conversión de placas estables en inestables con la consiguiente formación de trombos y oclusión vascular.<sup>34</sup>

e) Disfunción endotelial y activación plaquetaria: se ha encontrado en pacientes deprimidos una reactividad plaquetaria exagerada. Los niveles plasmáticos de factor plaquetario IV y de  $\beta$ -tromboglobulina están más elevados en pacientes deprimidos con enfermedad coronaria que en aquellos que no lo están.<sup>35</sup> En el estudio SADHART se demostró que en el grupo de pacientes deprimidos en el contexto de un IMA, tratados con serotonina, se encontró de manera sustancial una menor liberación de biomarcadores endoteliales y plaquetarios.<sup>36</sup>

f) Fatiga e inactividad física: algunas de las similitudes conductuales entre la depresión y el síndrome de fatiga crónica (SFC) indican que estas 2 entidades comparten los mismos aspectos fisiopatológicos (ej.: similar elevación en los niveles de IL-1, IL-6 y el TNF- $\alpha$ , así como desbalance en la inmunidad celular). La fluoxetina, por ejemplo, es un tratamiento exitoso en pacientes con SFC.<sup>37</sup> En algunos estudios, la fatiga excesiva ha mostrado ser un predictor de IMA y MSC.<sup>38</sup>

*Mecanismos indirectos (relacionados con la conducta, el estilo de vida y diversos factores psicosociales)*

a) Personalidad tipo "A" y "D": en la década de 1980, la personalidad tipo "A" (ambicioso, hostil, agresivo y competitivo, con sensación crónica de urgencia) fue vinculada a la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, estudios posteriores no dan validez a esta constelación de caracteres, solamente dejan la hostilidad como un factor de riesgo validado. Actualmente se cree que la personalidad tipo "D", con una tendencia a experimentar emociones negativas a través del tiempo, asociadas a situaciones de inhibición social, es un factor de riesgo más válido que la del tipo "A".<sup>39</sup>

b) Conducta, estilo de vida y factores psicosociales: los pacientes con depresión son menos propensos a adoptar estilos de vida que reduzcan el riesgo a desarrollar enfermedad arterial coronaria o a reducir su progresión una vez establecida la enfermedad. Son menos propensos a emprender actividades físicas, menos cumplidores de las restricciones dietéticas, son más fumadores y encuentran más difícil abandonar el tabaquismo.<sup>40</sup> De igual manera, un meta-análisis estudió el

impacto de la depresión en la forma de acatar el tratamiento y encontró que los pacientes deprimidos tenían una probabilidad 3 veces mayor de no someterse al régimen terapéutico.<sup>41</sup> En un estudio que investigó las influencias psicosociales y conductuales en la aceptación del tratamiento antihipertensivo, *Wang* y otros demostraron que la no aceptación se incrementaba con la severidad de los síntomas depresivos y no estaba influenciada por el conocimiento acerca de sus problemas de salud, el apoyo social o la satisfacción con la atención médica recibida, explicado sobre todo por la actitud pesimista y la pobre motivación que sufren estos pacientes.<sup>42</sup>

Existe además una fuerte evidencia que apoya la relación inversa entre la magnitud del apoyo social con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y el pronóstico adverso de aquellos que ya la padecen. Factores como vivir solos, estar socialmente aislados, la baja percepción de apoyo emocional y social, la falta de amigos o confidentes, incrementan la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.<sup>43</sup>

### **Fundamentos de la intervención psicosocial y la rehabilitación en el enfermo del corazón**

El primer meta-análisis que evaluó el impacto de la intervención psicosocial en el pronóstico de los pacientes pos-IMA fue publicado por *Nunes* y otros en 1987; ellos demostraron que la modificación del patrón de conducta tipo "A" reducía la mortalidad y el reinfarcto.<sup>44</sup> Sin embargo, los resultados de diversos estudios que evalúan la eficacia de la intervención psicosocial han sido diferentes en uno u otro sentido. El M-HEART, un relevante estudio que incluyó a 1 347 pacientes pos-IMA para recibir un programa de intervención psicosocial por parte de personal de enfermería, mostró pobres resultados en la reducción de síntomas depresivos en hombres y ninguno en el grupo de mujeres.<sup>45</sup> En este contexto, un estudio realizado por *Cossette* y otros, demostró que aquellos pacientes con un resultado exitoso a corto plazo en el Cuestionario de Salud General (GHQ), mostraron menos probabilidad de morir por causa cardiovascular, de ser readmitidos por cualquier causa y de tener episodios depresivos mayores y ansiedad, al año de seguimiento, en comparación con aquellos pacientes que mostraban un resultado pobre en el cuestionario.<sup>46</sup>

En otro estudio aleatorio efectuado a 461 hombres con IMA reciente a tratamiento convencional vs. intervención psicosocial similar a la utilizada en el M-HEART, se demostró una reducción importante del estrés y la mortalidad al año de seguimiento.<sup>47</sup>

En relación con los programas de rehabilitación cardíaca, el ejercicio físico ha demostrado ser una terapia eficaz en la reducción de la depresión. Un meta-análisis de 15 estudios en el que se utilizó el ejercicio como terapia aislada, sin intervención psicosocial añadida, mostró reducciones importantes en la depresión y la ansiedad de este grupo de pacientes.<sup>48</sup> El tipo de ejercicio a prescribir es, en todos los casos, aeróbico y ajustado a la clase funcional del paciente y a su enfermedad de base. La frecuencia de actividad física aconsejable es de 3-5 veces por semana, en sesiones de no menos de 30 min cada una. Las fases de prescripción de ejercicio físico comprenden una fase precoz intrahospitalaria, otra inicial supervisada médicamente, de 8 a 12 sem de duración y otra de mantenimiento sin límite de tiempo.

En cuanto al tratamiento con psicofármacos, los múltiples efectos adversos del tratamiento con antidepresivos tricíclicos (incremento de la frecuencia cardíaca, hipotensión ortostática, bloqueo A-V de segundo grado y efectos proarritmogénicos

capaces de desencadenar arritmias ventriculares malignas), apoyan la idea de recurrir a estos en última opción (su uso constituye una contraindicación relativa en pacientes isquémicos) y sostienen que el médico asistente debe dar prioridad a la identificación de los pacientes más susceptibles a los efectos fisiopatológicos de la depresión y la ansiedad, detectar los estresores, definir prioridades en la escala terapéutica y enfocarse en las modificaciones del estilo de vida, la intervención psicosocial y la rehabilitación cardíaca como herramientas de primera línea.<sup>49</sup> En un interesante estudio retrospectivo, de 8 años, realizado en pacientes del Hospital Psiquiátrico de La Habana, se señala que la mayor incidencia de muerte súbita en pacientes esquizofrénicos se asociaba en parte al uso de psicofármacos.<sup>50</sup>

Si bien deben mantenerse como alternativa, una opción esperanzadora en el grupo de psicofármacos son los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) (paroxetina, sertralina, fluoxetina), los cuales han demostrado favorecer la disminución de la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes, como lo hizo el SADHART en el grupo tratado con sertralina.<sup>36</sup> Independientemente de su efecto antidepresivo, se han enunciado 3 factores que hacen relevantes a los IRS en el contexto del SCA: 1. su efecto antiagregante plaquetario por interferencia con la acumulación de serotonina en las plaquetas; 2. su efecto modulador sobre la actividad del sistema nervioso autónomo; 3. su efecto modulador sobre el tono vasomotor. Además, no se han descrito en ellos alteraciones del sistema específico de conducción, hipotensión ortostática, disminución de la VFC o arritmias ventriculares.<sup>49</sup>

Se concluye que la depresión y la ansiedad son factores de complicación mayor en la enfermedad arterial coronaria, con una asociación significativa e independiente de complicaciones cardiovasculares adversas. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de esta asociación aún no son bien entendidos, aunque se han propuesto diversos mecanismos biológicos directos y mecanismos indirectos mediados por la conducta, el estilo de vida y diversos factores psicosociales. A pesar de ello, la depresión es con frecuencia infradiagnosticada y, por consiguiente, no tratada. En ese sentido debe ir encaminada la rehabilitación cardiovascular, integrada con la intervención psicológica, como un área multidisciplinaria en la cual intervengan médicos, enfermeras, nutricionistas, terapeutas físicos, kinesiólogos y psicólogos con el fin de reducir el riesgo de accidentes isquémicos mayores y producir una percepción de mayor bienestar, mejorando la calidad de vida de estos enfermos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstone K, Baille AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev.* 2008; 28(2): 288-306.
2. Joynt KE, Whellan DJ, O' Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanism of interactions. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(3): 248-61.
3. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study-. *Lancet.* 2004; 364: 953-62.
4. York KM, Hassan M, Li Q, Li H, Fillingim RB, Sheps DS. Coronary artery disease and depression: patients with more depressive symptoms have lower

cardiovascular reactivity during laboratory-induced mental stress. *Psychosom Med.* 2007;69(6):521-8.

5. Pirraglia PA, Peterson JC, Williams-Russo P, Gorkin L, Charlson ME. Depressive symptomatology in coronary artery bypass graft surgery patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:668-80.

6. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66:802-13.

7. Alarcón R, Ramírez Vallejo E. Psychosomatic Medicine Treatments in Cardiovascular Illness. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2006;35(Suppl.1):112-24.

8. Pérez Coronel PL. Rehabilitación cardíaca integral. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.

9. Alarcón R, Ramírez Vallejo E. Psychosomatic Medicine Treatments in Cardiovascular Illness. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2006;35(3):362-79.

10. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):227-40.

11. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1989; 149(8):1785-89.

12. Forrester AW, Lipsey JR, Teitelbaum ML, De Paulo JR, Andrzejewski PL. Depression following myocardial infarction. *Int J Psychiatry Med.* 1992;22(1):33-46.

13. Lesperance F, Frasere-Smith N, Juneau M, Theroux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med.* 2000;160(9):1354-60.

14. Bettina B, Januzzi JL, Litman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine.* 2004;66:645-50.

15. Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91:999-1005.

16. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2008;(20):2379-88.

17. Desilva RA. Cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. En: Stoudemire A, Fogel BS. *Medical Psychiatric Practical.* Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p.199.

18. Sullivan M, La Croix AZ, Speretus JA, Hecht J. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression on symptoms and function in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2000;86:1135-8.

19. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):227-40.

---



20. Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS, Weintraub WS. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):876-83.
21. Leo Pozuelo. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? *Clev Clin J Med.* 2009;76(1):59-70.
22. Mazza M, Bria P, Janiri P, Mazza P. Neuroendocrinologia dei disturbi dell'umore. *Minerva Psichiatr.* 2006;47:11-24.
23. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Kenneth LB, Steven PS, Gary G. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539-48.
24. Rechlin T, Weis M, Claus D. Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic function. *Pharmacopsychiatry.* 1994;27(3):124-8.
25. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med.* 2005;165(13):1486-91.
26. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:2024-8.
27. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1999;137(3):453-7.
28. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Ann Rev Med.* 1998;49:341-61.
29. Ebert D, Ebmeier KP. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry.* 1996;39(12):1044-50.
30. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
31. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A Phase I and pharmacology study. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(13):1039-44.
32. Cunningham ET Jr, De Souza EB. Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol Today.* 1993;14(4):171-6.
33. Frasure-Smith N, Lespérance F, Irwin MR, Sauvé C, Lespérance JT. Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry.* 2007;62:302-8.
34. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;87(3):201-4.

35. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry*. 1997;42:290-5.
36. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT. 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.
37. Wyller B. The chronic fatigue syndrome-An update. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;187(1):7-14.
38. Appels A, Mulder P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1988;9(7):758-64.
39. Steptoe A, Molloy GJ. Personality and heart disease. *Heart*. 2007;93:783-4.
40. Rivelli S, Jiang W. Depression and ischemic heart disease: what have we learned from clinical trials? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:286-91.
41. Di Matteo 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(14):2101-7.
42. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med*. 2002;17(7):504-11.
43. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust*. 2003;178(6):272-6.
44. Nunes EV, Frank KA, Kornfeld DS. Psychologic treatment for the type A behavior pattern and for coronary heart disease: a meta-analysis of the literature. *Psychosom Med*. 1987;49(2):159-73.
45. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, Williams JW, Kroenke K, Lin EHB. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ*. 2006;332:259-63.
46. Cossette S, Frasure-Smith N, Lespérance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med*. 2001;63(2):257-66.
47. Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. *Arch Intern Med*. 1997;157(19):2213-23.
48. Kugler J, Seelbach H, Krüskemper GM. Effects of rehabilitation exercise programs on anxiety and depression in coronary patients. *Br J Clin Psychol*. 1994;33(3):401-10.
49. Somberg TC, Arora RR. Depression and heart disease: therapeutic implications. *Cardiology*. 2008;111(2):75-81.

50. Barrios Grillo E, Díaz Tamayo M, Dueñas Mojena D, González González MA. La muerte súbita en los pacientes esquizofrénicos del Hospital Psiquiátrico de La Habana. Rev Hosp Psiquiátrico de La Habana. 2008;5(2).

Recibido: 22 de febrero de 2010.

Aprobado: 10 de junio de 2010.

Dr. *Julio Oscar Cabrera Rego*. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 esquina a calle A, El Vedado, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [jocabrera@infomed.sld.cu](mailto:jocabrera@infomed.sld.cu)