

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (IX)

Aspectos psiquiátricos y conductuales de la enfermedad cardiovascular: epidemiología, mecanismos y tratamiento

Patrick J. Smith y James A. Blumenthal*

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 1 de septiembre de 2011

Palabras clave:

Estrés
Enfermedad cardiovascular
Depresión
Apoyo social

RESUMEN

Los factores psicosociales y conductuales, incluido el estado de ánimo (depresión, ansiedad, enojo y estrés), la personalidad (Tipo A, Tipo D y hostilidad) y el apoyo social se asocian tanto al desarrollo como a la progresión de enfermedad cardiovascular. Las emociones «negativas» se han asociado a un aumento de las tasas de muerte cardiovascular y a eventos cardíacos recurrentes, aunque continúan sin estar claros los mecanismos que explican esta asociación. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos para explicar estas relaciones, como la alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, la activación plaquetaria y la inflamación. Se han involucrado también factores conductuales, como la falta de adherencia a los tratamientos médicos prescritos y la inactividad física. En varios ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes con enfermedad cardiovascular, se ha examinado el impacto de los tratamientos farmacológicos y conductuales en las variables «duras» de eventos cardiovasculares y en los biomarcadores del riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque en general se ha observado que los tratamientos psicológicos mejoran la calidad de vida y la función psicológica en los pacientes cardíacos, el efecto beneficioso de las intervenciones psicológicas en cuanto a la mejora de los resultados clínicos no se ha demostrado de manera concluyente. © 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Psychiatric and Behavioral Aspects of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment

ABSTRACT

Psychosocial and behavioral factors, including mood (depression, anxiety, anger, and stress), personality (Type A, Type D, and hostility), and social support, are associated with both the development and progression of cardiovascular disease. "Negative" emotions have been associated with increased rates of cardiovascular death and recurrent cardiac events, although the mechanisms responsible for this association remain unclear. A number of pathophysiological mechanisms have been proposed to explain these relationships, including hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, platelet activation, and inflammation. Behavioral factors also have been implicated, such as nonadherence to prescribed medical therapies and physical inactivity. Several randomized trials of patients with cardiovascular disease have examined the impact of pharmacologic and behavioral treatments on hard cardiovascular disease events as well as on cardiovascular disease biomarkers of risk. Although psychological treatments generally have been shown to improve quality of life and psychological functioning among cardiac patients, the benefit of psychological interventions with respect to improving clinical outcomes has not been conclusively demonstrated.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Stress
Cardiovascular disease
Depression
Social support

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular (ECV) comporta una importante carga de salud pública en los países industrializados, incluidos Estados Unidos y Europa¹. Durante décadas, la ECV ha sido la principal causa de muerte y discapacidad en los países

occidentales, y sólo recientemente, con la mejora de los tratamientos no quirúrgicos como la angioplastia y los avances del tratamiento médico, ha empezado a reducirse el impacto de la ECV para quedar por detrás del cáncer en cuanto a la mortalidad asociada². Sin embargo, continúa siendo una de las afecciones más frecuentes y que generan mayor coste en los países occidentales. Las estimaciones más recientes de la *American Heart Association* indican que una tercera parte de los adultos estadounidenses, es decir, casi 80 millones de personas, presentan alguna forma de ECV, y las más frecuentes son hipertensión, enfermedad coronaria (EC), dolor torácico, insuficiencia cardíaca e ictus². Los datos de

* Autor para correspondencia: Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Box 3119, DUMC South, Trent Drive, Durham, NC 27710, Estados Unidos.

Correo electrónico: james.blumenthal@duke.edu (J.A. Blumenthal).

Abbreviations

CBAC: cirugía de *bypass* arterial coronario
 EC: enfermedad coronaria
 ECV: enfermedad cardiovascular
 IM: infarto de miocardio
 ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
 PCR: proteína C reactiva
 PSE: posición socioeconómica
 TDM: trastorno depresivo mayor

mortalidad señalan que la ECV fue la causa subyacente en el 36,3% de las muertes que se produjeron en 2004, y las estimaciones actuales³ indican que se produce 1 muerte por ECV cada 36 s. En 2007, los costes directos e indirectos estimados de la ECV fueron de 431.800 millones de dólares. Aunque el impacto de la ECV ha sido comparativamente menor en España, continúa siendo un importante problema de salud pública¹ y la evidencia existente indica que la ECV puede haber estado aumentando en los últimos años⁴.

Se ha estimado que 700.000 estadounidenses sufrirían un nuevo infarto de miocardio (IM) en 2007 y que alrededor de 500.000 presentarían una recurrencia. Además, los IM silentes son frecuentes, y se estima que su incidencia anual es de 175.000. Más de la mitad de los eventos por ECV en los adultos de menos de 75 años se deben a EC, y pasados los 40 años de edad el riesgo de EC durante la vida es del 49% en los varones y del 32% en las mujeres³. Las estimaciones de la *American Heart Association* indican que el 38% de las personas que sufren un IM en un año determinado fallecerán por esta causa. Los datos de estudios de cohortes prospectivos han indicado que los factores de riesgo de ECV (p. ej., hipertensión, diabetes mellitus, inactividad física, etc.) desempeñan un papel importante en el desarrollo de la EC. Los estudios de casos y controles realizados en 52 países indican que los factores de riesgo modificables suponen más de un 90% del riesgo de una EC inicial. Entre estos factores se encuentran el tabaquismo, las concentraciones de lípidos en sangre anormales, la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad abdominal, la inactividad física, el bajo consumo diario de frutas y hortalizas, el consumo excesivo de alcohol y los factores psicológicos^{3,5}. Los costes directos e indirectos de la EC sola, sin tener en cuenta otros factores de riesgo de ECV, se estimaron en 2007 en 151.600 millones de dólares.

FACTORES PSICOSOCIALES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Aunque los factores de riesgo tradicionales explican una parte sustancial del riesgo de ECV, se ha demostrado también que los factores psicológicos predicen un resultado clínico adverso de la ECV⁶. Además, es muy probable que los factores psicológicos se asocien al nivel de riesgo de ECV: por ejemplo, es bien sabido que se asocian al consumo de cigarrillos y al nivel de actividad física⁷. Se han examinado múltiples factores psicológicos, cada uno de los cuales ha sido objeto de revisiones en otras publicaciones⁶⁻¹⁰, como posibles factores de riesgo de ECV. Estos factores han correspondido generalmente a uno de los tres amplios dominios siguientes: a) estados afectivos negativos, como depresión, ansiedad, enojo y desasosiego; b) factores de la personalidad como el patrón de conducta de Tipo A, la hostilidad y la personalidad de Tipo D, y c) factores sociales como la posición socioeconómica (PSE) y el escaso apoyo social.

RELACIÓN ENTRE ESTADO AFECTIVO NEGATIVO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Depresión

De todos los factores psicológicos, la depresión es el que ha sido objeto de mayor atención para la investigación durante la última década. De hecho, dado el abrumador número de estudios que relacionan la depresión con la ECV, las recomendaciones clínicas recientes incluyen un examen de detección sistemática de la depresión y su tratamiento en los pacientes cardíacos como elementos de la asistencia estándar¹¹. La depresión se ha definido de diversas maneras en la investigación de la ECV y puede ir desde los síntomas depresivos subclínicos hasta un trastorno depresivo mayor (TDM) pleno, según la definición la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales¹². El TDM se caracteriza por un estado de ánimo deprimido y/o una pérdida del interés o del placer por las actividades, que constituyen un cambio respecto a la función basal, así como por alteración del sueño, retraso psicomotor/agitación, sentimientos de culpa o de inutilidad, pérdida o aumento de peso significativas, fatiga o falta de energía, dificultad de concentración o para la toma de decisiones y pensamientos de muerte recurrentes. Para considerar que estos síntomas son un TDM, deben tener también alguna repercusión funcional: en otras palabras, deben ser de una gravedad suficiente para interferir en las actividades habituales.

La depresión es frecuente en los individuos con cardiopatía, en especial tras el IM, de tal manera que más de 1 de cada 5 pacientes cumplen los criterios diagnósticos¹³. La depresión es también 3 veces más frecuente en los pacientes que han sufrido un IM agudo que en la población general^{11,14}. Las primeras investigaciones sobre la relación entre depresión y ECV se vieron influidas por los datos observacionales que indicaban que la depresión diagnosticada durante la hospitalización por EC se asociaba a un aumento significativo del riesgo de muerte en el año siguiente. Frasure-Smith et al¹⁵ fueron los primeros en demostrarlo en una pequeña muestra de pacientes hospitalizados por una EC, y observaron que la depresión durante la hospitalización aumentaba significativamente el riesgo de muerte en los 6 meses siguientes. Estos resultados se amplificaron poco después, cuando los autores extendieron su estudio y observaron que la depresión durante la hospitalización se asociaba a un aumento de más de 3 veces en el riesgo de EC en los 18 meses siguientes a la hospitalización¹⁶.

Uno de los resultados más interesantes es que la asociación entre depresión y eventos de EC parece tener una relación dosis-respuesta: a medida que aumentan los niveles, se incrementa también el riesgo de EC. En un estudio de supervivencia en la EC de 5 años de duración en pacientes cardíacos, Lesperance et al¹⁷ observaron que los aumentos incrementales de la depresión, medidos con el *Beck Depression Inventory* (BDI), se asociaban a aumentos del riesgo de EC, con una relación dosis-respuesta. En ese estudio, los síntomas depresivos se evaluaron durante la hospitalización y nuevamente en un seguimiento a 1 año. Es interesante señalar que la mejoría en la depresión se asoció a una pequeña reducción del riesgo de EC, pero únicamente en los individuos que en la situación basal tenían una depresión leve. Los participantes con síntomas depresivos de moderados a graves no mostraron reducción del riesgo de EC con la disminución de la intensidad de los síntomas depresivos. En comparación con los participantes que tenían niveles mínimos de depresión, los que presentaban una depresión de moderada a grave mostraron un aumento de 3 veces en el riesgo de muerte cardíaca.

El riesgo de EC asociado a los síntomas depresivos se ha examinado también en varios trabajos de síntesis de la investigación.

Rugulies¹⁸ llevó a cabo un metaanálisis de todos los estudios prospectivos en los que se examinó la depresión y el riesgo de EC. Identificaron 11 estudios que cumplían los criterios de inclusión. En todos ellos, la depresión fue evaluada mediante la información aportada por los propios pacientes a través de cuestionarios o mediante el diagnóstico de depresión realizado por un clínico. Los autores examinaron sus resultados con ambas categorías de depresión. Al combinar las estimaciones del riesgo de EC en los diversos estudios, la depresión se asoció a un aumento significativo del riesgo de EC, con una razón de riesgos (RR) combinada de 1,64 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,29-2,08; $p < 0,001$), con una heterogeneidad significativa entre los estudios. En los análisis de sensibilidad, observaron que la depresión diagnosticada por el clínico era un predictor más potente de la depresión (RR = 2,69) en comparación con los síntomas depresivos (RR = 1,49). Estos resultados generalmente se han reproducido en metaanálisis posteriores. Wulsin et al¹⁹ señalaron un riesgo idéntico asociado a la depresión en estudios prospectivos (RR = 1,64). Barth et al²⁰ observaron que la depresión no sólo aumentaba el riesgo de mortalidad cardiaca, sino que el riesgo descrito era mayor en los estudios en que se utilizaban periodos de seguimiento más largos (*odds ratio* [OR] = 2,61 frente a OR = 2,07 en los de seguimientos más cortos). Van der Kooy et al²¹, en un examen del efecto de la depresión en la ECV, observaron que, aunque la depresión se asociaba a un mayor riesgo de ECV (RR = 2,54), los estudios de mayor calidad indicaban que este efecto destacaba especialmente en la enfermedad cerebrovascular (RR = 1,76). Finalmente, Nicholson et al²² examinaron los efectos de la depresión en los resultados clínicos cardiacos de estudios prospectivos de pacientes que habían sufrido un IM, así como tras la cirugía de *bypass* arterial coronario (CBAC) o la angioplastia. Estos autores presentaron unos resultados similares, de tal manera que la depresión tras el IM aumentaba al doble el riesgo de mortalidad cardiaca (RR = 2,05), mientras que se observó un efecto similar pero más débil tras la revascularización (RR = 1,67).

Aunque la mayor parte de los estudios sobre la depresión y los resultados clínicos cardiacos se han centrado en pacientes que han sufrido un IM, varios estudios importantes han relacionado la depresión con los resultados clínicos cardiacos adversos en otras muestras de pacientes. Por ejemplo, en la *Duke University*, Blumenthal et al²³ observaron que, en pacientes tratados con CBAC, la presencia de una depresión moderada a intensa antes de la operación y una depresión persistente tras la cirugía se asociaban a un aumento del riesgo de muerte durante un periodo de hasta 10 años tras la CBAC. Se han descrito resultados similares en pacientes con insuficiencia cardiaca, de tal manera que un nivel más alto de depresión predecía un aumento del riesgo de muerte y de rehospitalización²⁴. De forma análoga, Sherwood et al²⁵, de la *Duke University*, demostraron que la depresión tenía valor predictivo respecto a la mortalidad y las hospitalizaciones y que la depresión persistente era un indicador de aumento de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Varios estudios han descrito que las diferencias individuales en los antecedentes y las características de la depresión pueden ser importantes factores determinantes de la relación entre ECV y depresión. Por ejemplo, la evidencia reciente indica que los individuos con depresión resistente al tratamiento pueden tener un mayor riesgo de EC. Aunque las definiciones son diversas, la depresión resistente al tratamiento incluye habitualmente a los individuos que no han respondido a un único ensayo de monoterapia, aunque se han aplicado también criterios más estrictos. En una reciente revisión, Carney et al²⁶ han presentado una evidencia basada en varios ensayos clínicos que indican que los individuos con depresión resistente al tratamiento tienen mayor riesgo de muerte tras el IM.

Ansiedad

La ansiedad se ha asociado también a un aumento de la mortalidad cardiaca, aunque las observaciones al respecto son mucho menos concordantes y parecen depender, en parte, de la gravedad de la ECV. Los trastornos de ansiedad como categoría son también mucho más heterogéneos que el TDM y engloban diagnósticos diversos como el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia social, la ansiedad fóbica, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno por estrés postraumático¹². Varios estudios prospectivos han señalado que los trastornos de ansiedad diagnosticados clínicamente, así como el aumento de los síntomas de ansiedad, pueden predecir los eventos EC. Por ejemplo, Jansky et al²⁷ han examinado recientemente la relación entre cualquier diagnóstico de ansiedad y los posteriores eventos de EC en una muestra de 49.321 varones suecos de 18 a 20 años de edad que fueron objeto de seguimiento prospectivo durante 37 años. Los participantes fueron diagnosticados inicialmente por un psicólogo utilizando una entrevista estructurada y la 8.ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. En el seguimiento de 37 años, la presencia de ansiedad se asoció a más del doble de riesgo de EC (razón de riesgos [HR] = 2,17) y de IM agudo (HR = 2,51). Es interesante señalar que los autores no observaron una asociación significativa entre la depresión y los resultados clínicos de ECV en este estudio. En un metaanálisis de 20 estudios, con la inclusión de 249.846 individuos seguidos durante más de 11 años, Roest et al²⁸ observaron también una relación entre la ansiedad y la EC. Los individuos con ansiedad presentaron unas tasas más altas de EC (HR = 1,26) y muerte cardiaca (HR = 1,48) tras introducir un control para otros factores basales y conductas de salud.

También hay evidencias de que la ansiedad fóbica puede asociarse a un aumento del riesgo de EC y que este riesgo puede afectar principalmente al gasto cardiaco como consecuencia de arritmias. Watkins et al²⁹ observaron que la presencia de ansiedad fóbica se asociaba a un aumento del riesgo de EC y muerte súbita cardiaca, pero solamente en las mujeres. Albert et al³⁰ presentaron unos resultados similares en las mujeres que participaron en el *Nurses' Health Study*. Estos autores realizaron un seguimiento prospectivo de 72.359 mujeres durante 12 años. Observaron que la presencia de ansiedad fóbica, determinada por los síntomas notificados por las propias participantes en el índice de Crisp-Crowne, se asociaba a un aumento del riesgo de muerte súbita cardiaca y de IM mortal, pero no al de IM no mortal.

Aunque la ansiedad parece asociarse a un aumento del riesgo de EC, también se da con frecuencia conjuntamente con depresión. Puede decirse que el estado afectivo negativo, que es un rasgo más general tipificado por las experiencias emocionales negativas, engloba tanto la ansiedad como la depresión. Por consiguiente, varios estudios han intentado examinar los efectos específicos y combinados de estos dos factores psicosociales en cuanto a su relación con los resultados clínicos de la EC. En un estudio de 5.073 holandesas de mediana edad sanas, Denollet et al³¹ examinaron la relación entre la ansiedad y los resultados de salud, introduciendo un control respecto a la depresión. En la evaluación realizada a los 10 años de seguimiento, observaron que la ansiedad se asociaba a un aumento del 77% en el riesgo de muerte, un aumento de casi 3 veces en el riesgo de EC (HR = 2,77) y una tendencia a aumento del riesgo de cáncer de mama. La depresión no se asoció a un aumento del riesgo de muerte o de resultados de salud en este estudio. En varios estudios se ha examinado el riesgo combinado asociado a la depresión y la ansiedad comórbida. Phillips et al³² observaron que los individuos con un trastorno de ansiedad generalizada y depresión tenían mayor riesgo de EC que los individuos con uno solo de estos trastornos, aunque las comorbilidades cardiovasculares resultaron ser el factor predictivo más potente de los resultados de EC en este estudio. En cambio, los

datos del estudio *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* indicaron que la depresión y la ansiedad interaccionan en la predicción de los eventos de EC de un modo diferente: las mujeres con depresión y niveles más bajos de ansiedad mostraron un aumento del riesgo de EC, mientras que las mujeres con depresión y mayor ansiedad no presentaron este efecto³³. Debe señalarse que varios estudios han indicado que, de hecho, la ansiedad puede reducir el riesgo de EC. Los datos del estudio HUNT, un estudio de base población en más de 60.000 individuos, indicaron que la mayor ansiedad se asociaba a una reducción de las tasas de EC y de mortalidad por todas las causas³⁴. Se han descrito resultados similares en muestras de individuos sin EC en la situación basal³⁵.

Enojo y hostilidad

En un metaanálisis de estudios prospectivos sobre la asociación del enojo y la hostilidad con una futura EC, Chida et al³⁶ observaron que los niveles superiores de enojo y hostilidad se asociaban a peor evolución clínica tanto en poblaciones sanas como en poblaciones cardíacas. En los sujetos sanos en el momento de incorporarse al estudio, los niveles superiores de enojo y hostilidad se asociaron a un riesgo de sufrir una EC un 19% superior (HR = 1,19). Los pacientes cardíacos con niveles superiores de enojo y hostilidad presentaban también un riesgo superior, de tal manera que el mayor grado de enojo y hostilidad se asociaba a mal pronóstico cardíaco (HR = 1,24). Es interesante señalar que los autores observaron que el riesgo asociado al enojo y la hostilidad en los sujetos sanos era superior en los varones que en las mujeres y que, cuanto mayor era la duración del seguimiento del estudio, mayor era la intensidad de la asociación. Otro estudio más reciente, realizado en mujeres, ha descrito unos resultados similares. Tindle et al³⁷ analizaron esta relación en un estudio prospectivo de 97.253 mujeres que participaron en la *Women's Health Initiative* y no tenían ECV ni cáncer en el momento de incorporarse al estudio. Observaron que las mujeres con mayores grados de cinismo y hostilidad tenían tasas más altas de EC, mortalidad por EC y mortalidad por todas las causas. La relación del enojo con la ECV puede verse afectada por factores sociales y otros factores moderadores como el estado físico. Por ejemplo, Lampert et al³⁸ observaron que la mayor actividad física y el enojo se asociaban a mayor incidencia de descargas de los cardioversores-desfibriladores implantables en los pacientes cardíacos.

Estrés

La relación entre el estrés psicosocial y la ECV puede considerarse en dos grandes categorías: factores estresantes agudos, o desencadenantes, y estrés crónico. Estos dos tipos de estrés tienen importantes diferencias, debido a la forma en que afectan al sistema cardiovascular y a los posibles mecanismos que pueden contribuir a la producción de manifestaciones clínicas de ECV. El estrés mental agudo influye en la fisiología de la ECV con un aumento del riesgo de arritmias, isquemia miocárdica e IM^{39,40} que puede medirse proximalmente con la reactividad fisiológica al estrés mental en un laboratorio y en situaciones de la vida real. Los factores estresantes agudos pueden incluir situaciones como eventos catastróficos (guerras, terremotos, etc.), eventos deportivos intensos (p. ej., la Copa del Mundo de fútbol) o la actividad física aguda (p. ej., ejercicio o actividad sexual). En cambio, los factores crónicos pueden asociarse a la ECV a través de alteraciones fisiológicas crónicas, como la elevación persistente de la presión arterial, factores de la coagulación, etc. Los factores estresantes crónicos pueden incluir el estrés relacionado con el trabajo, la insatisfacción conyugal, factores relativos al vecindario (como el apañamiento) y una PSE baja.

Estrés agudo

La evidencia basada en estudios descriptivos de la vida real y en modelos animales⁴¹ indica que las elevaciones agudas del estrés se asocian a un aumento de la actividad arrítmica. En un modelo K-9 de la reactividad al estrés, Lown et al⁴¹, y Matta et al⁴² han puesto de manifiesto que la inducción de estrés reduce el umbral para las arritmias y aumenta la frecuencia de las arritmias ventriculares. Se ha demostrado que tanto el IM agudo como la muerte súbita cardíaca y las muertes de causa cardíaca aumentan tras los desastres naturales, como terremotos⁴³ y grandes nevadas⁴⁴, así como con los factores de estrés para la sociedad, como pueden ser acciones militares como la guerra de 1991 en Israel o la semana siguiente a los hechos del 11 de septiembre de 2001. Tras el derrumbe de los edificios del *World Trade Center*, los eventos arrítmicos aumentaron a más del doble en las semanas siguientes, en comparación con lo observado en las semanas previas al 11 de septiembre y a lo que había ocurrido en las mismas fechas en el año anterior⁴⁵. Numerosos estudios en los que se han utilizado metodologías similares de casos y controles han observado que factores de estrés agudo como estos (p. ej., el terremoto de San Francisco de 1989, el terremoto de Atenas de 1981 y el terremoto de Hanshin-Awaji en Japón en 1995) aumentan el riesgo de muerte cardíaca en los individuos con ECV⁴⁶.

Estrés crónico

Hay diversas formas de estrés crónico que parecen aumentar el riesgo de ECV. El estrés relacionado con el trabajo ha sido ampliamente estudiado, y varios metaanálisis previos han intentado cuantificar esta relación. Una de las teorías citadas con mayor frecuencia para explicar esta relación es el modelo de tensión en el trabajo de Karasek⁴⁷, que propone que la combinación de escaso margen de decisión e intensa exigencia del trabajo es lo que tiene mayor capacidad predictiva de la ECV, mientras que el aislamiento no tiene este efecto. Aunque este patrón específico de tensión en el trabajo no siempre ha predicho los resultados de ECV, otros elementos correlacionados con el estrés laboral se han asociado a un mayor riesgo cardíaco⁴⁸. Eller et al⁴⁹ llevaron a cabo un metaanálisis para examinar esta cuestión cuantificando la relación entre múltiples factores psicosociales relacionados con el trabajo y la cardiopatía isquémica. Estos autores observaron que la elevada exigencia psicológica, la falta de apoyo social y la isotensión se asociaban a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, mientras que el desequilibrio entre esfuerzo y recompensa, la inseguridad laboral y la jornada laboral prolongada no mostraban esta relación. Sin embargo, es preciso señalar que, en este estudio, sólo se pudo generalizar tales efectos a los varones, puesto que son pocos los estudios que han examinado los efectos en las mujeres.

Uno de los estudios más completos que han examinado la asociación entre estrés y resultados clínicos de ECV ha sido el INTERHEART. En dicho estudio de casos y controles, se compararon 11.119 casos y 13.648 controles de 52 países mediante una valoración de los factores de riesgo psicosociales y conductuales, incorporando los datos de pacientes de 262 centros médicos de regiones geográficas diversas. Tras introducir un control respecto a las características demográficas y los factores médicos, los sujetos que presentaron un primer IM mostraron niveles de estrés en el trabajo, estrés en el hogar, estrés general y estrés permanente mayores que los de los controles igualados en cuanto a edad y sexo⁵⁰. Además, una medida combinada de la función psicosocial, que incluía una medida del estrés percibido, se asoció a un aumento de más de 2,5 veces en la probabilidad de sufrir un IM, lo que es comparable a la asociación observada con la diabetes⁵.

El estrés de relación parece aumentar también el riesgo de EC en las mujeres casadas o con pareja de hecho. Orth-Gomer et al⁵¹

analizaron esta relación en un estudio prospectivo de mujeres con antecedentes de EC que participaron en el *Stockholm Female Coronary Risk Study*, y observaron que los niveles superiores de estrés de relación se asociaban a un aumento de casi 3 veces en el riesgo de recurrencia de la EC durante un seguimiento de 5 años, una vez tenidos en cuenta los antecedentes y los factores relacionados con la salud. Es interesante observar que, en ese estudio, el estrés relacionado con el trabajo no se asoció a un aumento de los eventos clínicos.

Reactividad cardiovascular al estrés

Se ha estudiado también la reactividad al estrés, que examina las respuestas fisiológicas a factores estresantes de laboratorio estandarizados, como hablar en público o realizar cálculos aritméticos mentales. Las variables cardiovasculares examinadas han sido diversas, pero habitualmente han incluido la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la variabilidad de la frecuencia cardíaca o los cambios de la fracción de eyección. En varios estudios se han examinado también los cambios fisiológicos que se producen con el estrés mental como factor predictivo de los posteriores resultados clínicos cardiovasculares, como el grosor de la íntima-media, el desarrollo de hipertensión clínica y la enfermedad aterosclerótica. En un metaanálisis de las respuestas fisiológicas al estrés mental, Chida et al⁵² observaron que la mayor reactividad y la recuperación más lenta del estrés se asociaban a peores resultados cardiovasculares, y que estas observaciones eran más intensas en relación con el desarrollo de hipertensión y con el mayor grosor de la íntima-media.

El estrés parece ser también un factor predictivo importante de la isquemia miocárdica durante la vida diaria en los pacientes cardíacos. Gabbay et al⁵³ observaron que la actividad física extenuante y las actividades mentales estresantes predecían la isquemia miocárdica. De igual modo, Gullette et al⁵⁴ observaron que el riesgo relativo de isquemia aumentaba al doble en los pacientes cardíacos durante los periodos en que referían tensiones emocionales, tristeza o frustración. Nuestro grupo ha demostrado asimismo que, en los pacientes que han sufrido un IM, los eventos estresantes registrados en un diario se asociaron a un aumento de la frecuencia cardíaca irregular⁵⁵.

Se han utilizado paradigmas de laboratorio para estudiar la relación entre el estrés y la isquemia en los pacientes cardíacos⁵⁶. En estos estudios se han utilizado habitualmente procedimientos de inducción de estrés mental estandarizados, como una tarea mental difícil (p. ej., cálculo mental, laberinto, etc.) o hablar en público. Muchos estudios muestran que la inducción de estrés mental aumenta la isquemia en un 20-55% de los participantes con EC. Aunque parece claro que el estrés mental aumenta la isquemia en los pacientes con EC, está menos claro en qué medida esta inducción aguda predice los eventos coronarios. Varios estudios han indicado que la isquemia inducida por el estrés aporta una información importante acerca del pronóstico cardíaco, puesto que varios trabajos han indicado que la presencia de una isquemia inducida por el estrés mental predice los eventos clínicos en los pacientes con EC. Jiang et al⁵⁷ observaron que la isquemia inducida por el estrés mental se asociaba a un aumento a casi el triple en el riesgo de eventos cardíacos recurrentes en los pacientes con EC y que el cambio de la fracción de eyección durante el estrés mental era un predictor importante de la supervivencia libre de episodios.

PERSONALIDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Patrón de conducta de Tipo A

Hay varios factores de la personalidad que se han relacionado con un aumento del riesgo de ECV, en especial los tipos de

personalidad A y D. La conducta de Tipo A se caracteriza por una ambición intensa, competitividad, urgencia temporal y hostilidad³⁶. Los estudios iniciales indicaron que los sujetos con personalidades de Tipo A tenían mayor riesgo de ECV⁵⁸, pero estudios posteriores no han respaldado estos resultados y un metaanálisis de estudios prospectivos ha descrito una asociación no significativa entre la personalidad de Tipo A y los eventos de ECV posteriores⁵⁹. Aunque la relación general entre el perfil de personalidad de Tipo A y los eventos de ECV no ha tenido valor predictivo respecto a posteriores eventos de ECV, parece que el componente de hostilidad de esta estructura de la personalidad sí es un factor predictivo importante del riesgo de ECV⁵⁹.

Personalidad de Tipo D

En los últimos años, los investigadores holandeses se han centrado en unas características de la personalidad que combinan un estado afectivo negativo con la inhibición social, a lo que han denominado «personalidad de Tipo D». Se cree que los individuos de Tipo D experimentan niveles más crónicos de un desasosiego general, que no son fácilmente detectables puesto que no se expresan. En los pacientes con cardiopatía isquémica, la combinación de una elevada negatividad emocional y una gran inhibición social se ha asociado a un aumento a casi el doble en el riesgo de resultados clínicos cardíacos adversos⁶⁰, y la asociación entre la personalidad de Tipo D y la ECV parece ser independiente de los factores de riesgo de ECV⁶¹. En una revisión de estudios prospectivos en los que se examinó la personalidad de Tipo D y la aparición de eventos de ECV, Denollet et al⁶² observaron un aumento > 2,5 veces en el riesgo de eventos de ECV en sujetos con personalidad de Tipo D, y estos efectos fueron relativamente uniformes en todos los estudios, lo cual indicaría una asociación estable. Además de los Tipos A y D, hay evidencias preliminares que indican que los trastornos de la personalidad del grupo B, que incluyen los trastornos de la personalidad, histriónico, límite, narcisista y antisocial, se asocian también a un aumento del riesgo de ECV, aunque son pocos los estudios que han examinado esta asociación⁶³.

FACTORES SOCIALES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Apoyo social

Los factores sociales, incluido el apoyo social y la PSE, se han relacionado con los resultados clínicos de ECV. El apoyo social puede actuar como amortiguador contra los eventos vitales negativos y ejercer una función protectora. Se han identificado varias formas de apoyo social en la literatura existente: el apoyo estructural hace referencia a tamaño, tipo y densidad de la red social de un individuo y la frecuencia de contactos que tiene con esa red. El apoyo funcional, al que a veces se denomina apoyo tangible, hace referencia al apoyo proporcionado por la estructura social de un individuo. Ello incluye elementos de apoyo instrumental, económico, de información, valorativo y emocional. En una de las revisiones más completas sobre el apoyo social y la enfermedad cardíaca que se han publicado hasta la fecha, Lett et al⁶⁴ realizaron una revisión detallada de los estudios publicados en los que se ha examinado la relación entre el apoyo social y la cardiopatía. Los autores observaron que un apoyo social escaso se asociaba a un aumento de 1,5 a 2 veces en el riesgo de ECV tanto en poblaciones sanas como en pacientes cardíacos, y al parecer el apoyo funcional percibido era un factor predictivo del resultado clínico más importante que el apoyo estructural en las poblaciones cardíacas.

Posición socioeconómica

Diversos estudios han demostrado que la PSE está inversamente relacionada con el riesgo de ECV. El estudio Whitehall fue uno de los primeros en poner de relieve que las diferencias sociales se asociaban a diferencias en los eventos cardíacos. Los autores observaron que las diferencias de PSE en el funcionariado británico se asociaban a diferencias en los eventos cardíacos al demostrar que los aumentos progresivos de la PSE se asociaban a un efecto protector contra los resultados de ECV⁶⁵. Lo más sorprendente de los resultados de este estudio es que ninguno de los grupos de PSE incluidos en el análisis se consideraba correspondiente a un estado de pobreza. Es interesante señalar que hay alguna evidencia de que los factores sociales interactúan con otros factores psicosociales en la predicción de la EC. Por ejemplo, Merjonen et al⁶⁶ observaron que la mayor hostilidad se asociaba a la EC únicamente en los varones con PSE inferiores.

MECANISMOS

Alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

La alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) está estrechamente ligada a la actividad simpática, y se ha demostrado que se produce en individuos con depresión y otros factores de riesgo psicosociales. La cronicidad de esta estimulación central induce múltiples respuestas fisiopatológicas, como aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, que causa elevación de la actividad del sistema autónomo, resistencia a la insulina, hipertensión, respuesta inflamatoria exagerada, activación plaquetaria, disfunción endotelial y efectos somáticos, entre otros⁶. Se ha demostrado que la depresión en particular da lugar a hipercortisolemia, amortiguación de la actividad del HHS y reducción del control por retroacción⁶⁷, lo cual puede aumentar a su vez la progresión de la aterosclerosis⁶⁸. Hay datos preliminares de que la alteración de la regulación del HHS puede asociarse a un aumento del riesgo de muerte por ECV. En un estudio de pacientes psiquiátricos hospitalizados por trastornos del estado de ánimo, Jokinen et al⁶⁹ observaron que los varones con regulación alterada del eje HHS, determinada mediante una prueba de supresión con dexametasona, tenían mayor probabilidad de fallecer por EC que los pacientes sin esa alteración.

Activación plaquetaria

Se ha demostrado que el aumento de la activación plaquetaria desempeña un papel importante en la patogenia de la ECV, ya que aumenta su progresión⁷⁰ y predice la ECV incidente en varones aparentemente sanos⁷¹. La evidencia acumulada en la última década indica que los factores psicosociales pueden asociarse también a la activación plaquetaria. Aunque se ha demostrado una asociación estrecha entre la activación plaquetaria y la depresión^{72,73}, la evidencia reciente apunta a que otros factores psicosociales «negativos», como la ansiedad y el estrés mental⁷⁴, se asocian también a mayor concentración de plaquetas. Zafar et al⁷⁵ observaron que los adultos con depresión y ansiedad comórbida eran los que tenían concentraciones de plaquetas más altas que los que presentaban uno solo de los dos trastornos. Aschbacher et al⁷⁶ han observado una actividad plaquetaria elevada tras la realización de tareas agudas de hablar sobre cuestiones interpersonales de contenido emocional, y estas respuestas se mantuvieron de manera uniforme a lo largo de 3 años de seguimiento.

Es interesante señalar que el aumento de la actividad plaquetaria se ha asociado a niveles superiores de depresión tanto en poblaciones sanas⁷³ como en pacientes con ECV⁷⁷, y ello ha llevado a algunos investigadores a plantear la hipótesis de que una respuesta plaquetaria exagerada pueda ser la causa de la relación entre la depresión y la ECV⁷⁴. Una de las principales razones para plantear la hipótesis de que la activación plaquetaria pueda explicar en parte la relación entre los factores psicosociales y la ECV es su interrelación con la serotonina, que tiene actividades antiplaquetarias potentes. Además, se ha demostrado que la gravedad de la depresión está correlacionada con las concentraciones plaquetarias y que la mejoría de los síntomas depresivos, ya sea con un tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con psicoterapia, las reduce⁷⁸. Los ISRS producen también una inhibición de la captación de serotonina por las plaquetas relacionada con la dosis y pueden reducir el riesgo de eventos de ECV⁷⁹, aunque la evidencia sobre este efecto protector continúa sin ser concluyente⁸⁰.

Inflamación

Se ha demostrado que los factores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), desempeñan un papel importante en la patogenia y la progresión de la ECV⁸¹. Las concentraciones de los marcadores inflamatorios circulantes aportan una información pronóstica importante respecto al riesgo cardíaco, puesto que los valores superiores se han asociado a una mayor incidencia de eventos cardíacos adversos⁸² y a un aumento de la mortalidad tras introducir un control respecto a factores de riesgo convencionales⁸³.

La relación entre los factores psicosociales y la alteración de la función inflamatoria fue identificada hace mucho tiempo. Las teorías macrofágica⁸⁴ y de las citocinas⁸⁵ sobre la depresión fueron algunas de las hipótesis iniciales para explicar que los síntomas depresivos pueden producirse en parte a través de una alteración de la función endocrina. Los niveles superiores de inflamación, incluidos los de interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral α y PCR, se han asociado a diversos factores psicosociales como una menor PSE, el estrés crónico del trabajo, la tensión de los cuidadores, la adversidad en la fase inicial de la vida, la hostilidad y el aislamiento social⁸⁶. También hay evidencias diversas de que la depresión se asocia a niveles elevados de inflamación⁸¹, y se ha demostrado que la administración de marcadores inflamatorios induce síntomas de fatiga, malestar, letargia, retraso psicomotor, irritabilidad y anorexia⁸⁷. En un análisis de datos descriptivos de 6.914 varones y mujeres de edades comprendidas entre 18 y 39 años de la *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III*, los antecedentes de TDM se asociaron intensamente a PCR elevada⁸¹. Los marcadores inflamatorios elevados se han observado también en ancianos del estudio *Health, Aging, and Body Composition*. En dicho estudio de ancianos sanos de 70-79 años de edad, los valores de IL-6, factor de necrosis tumoral α y PCR fueron más elevados en los pacientes deprimidos⁸⁸.

En un reciente metaanálisis, Steptoe et al⁸⁶ examinaron la relación entre el estrés psicológico agudo y los marcadores inflamatorios. La búsqueda bibliográfica de los autores identificó 30 estudios para el análisis. Sus resultados indican que el estrés psicológico agudo se asocia a un aumento de IL-6 e IL-1 β y tendencia a asociación con valores más altos de PCR. Sin embargo, también es posible que los niveles inflamatorios elevados se asocien a los eventos cardíacos únicamente después de elevaciones persistentes, por lo que lo observado tras el estrés agudo puede no ser lo mismo que en los estudios de mayor duración. Howren et al⁸⁹ examinaron la cuestión estudiando en un metaanálisis la relación entre la depresión y varios marcadores inflamatorios, como PCR,

IL-1 e IL-6. Esos autores observaron una relación dosis-respuesta entre la depresión y los niveles superiores de inflamación tanto en muestras clínicas como en muestras de la población general, y estas relaciones persistían tras introducir un control para los factores basales y las medicaciones. Además, los autores observaron evidencia de varias relaciones causales entre los síntomas depresivos y la inflamación en el examen de estudios prospectivos. La evidencia obtenida apuntaba a que la depresión podría predisponer a mayor inflamación, que la inflamación podría aumentar los síntomas depresivos y que podría haber una relación bidireccional, aunque el número de estudios prospectivos disponibles no era suficiente para poder extraer resultados concluyentes.

Factores de estilo de vida

Aunque se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos para explicar la relación entre los factores psicosociales y la ECV, también es posible que los factores conductuales puedan explicar una parte sustancial de esta relación. Diversos factores psicosociales se han asociado a factores conductuales como la actividad física y la adherencia a la medicación. Además, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los factores psicosociales negativos están relacionados con un aumento del consumo de sustancias, como la mayor frecuencia de consumo de cigarrillos, el consumo de alcohol y el consumo de drogas ilegales. Por ejemplo, la depresión se ha asociado con una menor participación en los programas de rehabilitación cardíaca⁹ y con aumentos de la falta de adherencia, con una relación dosis-respuesta; así, los datos del estudio *Heart and Soul* indicaron que un 5% de los sujetos no deprimidos, un 7% de los que presentaban una depresión leve y un 14% de los deprimidos referían cierta falta de adherencia a su pauta de medicación⁹⁰. También es posible que la depresión aumente el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tratamiento en los pacientes con EC^{10,91}.

IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES PSICOSOCIALES EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Como ya se ha descrito, la asociación entre factores psicosociales y ECV está actualmente bien establecida. En menor medida, se ha estudiado también el efecto beneficioso aportado por la modificación de estos factores de riesgo psicosociales. Múltiples estudios de intervención han intentado examinar si una mejora de la función psicosocial aporta una mejora de los resultados cardíacos y ello ha sido objeto de varias revisiones previas y un análisis Cochrane⁹²⁻⁹⁶. Según se ha indicado en revisiones anteriores⁹², los efectos de las intervenciones psicológicas han presentado diferencias sustanciales en los distintos estudios, de tal manera que algunos no han descrito ningún efecto beneficioso del tratamiento, mientras que otros han indicado una reducción de hasta un 70% en las tasas de mortalidad con el tratamiento. Linden et al⁹³ examinaron los efectos en la ECV de la psicoterapia aplicada a pacientes cardíacos en un metaanálisis de ensayos de tratamiento. Los ensayos incluidos en su metaanálisis debían contener una intervención predominantemente psicológica o conductual y contaban con al menos un tipo de control para la comparación. Los autores observaron que la psicoterapia se asociaba a una reducción del 28% en la mortalidad en comparación con los controles tras un seguimiento de 2 años. También observaron que los estudios que iniciaban el tratamiento en un plazo de 2 meses tras el evento cardíaco tendían a describir efectos beneficiosos superiores y que los beneficios del tratamiento se apreciaban solamente en los varones.

A pesar de estos resultados positivos, en general, los ensayos controlados amplios y el único análisis Cochrane existente en que

se han examinado los efectos del tratamiento sobre variables «duras» de resultados clínicos cardíacos han presentado resultados equívocos. Uno de los estudios más amplios en que se ha examinado esta relación es el ensayo aleatorizado *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients* (ENRICHD)^{97,98}. En dicho estudio, se asignó aleatoriamente a los pacientes que habían sufrido un IM y presentaban depresión o tenían escaso apoyo social a un grupo de asistencia habitual o a un grupo con una intervención de terapia cognitivo-conductual (TCC). La TCC se inició en un plazo de varias semanas tras el IM y los pacientes participaron en una mediana de 11 sesiones individuales durante un periodo de 6 meses. Además, los pacientes del grupo de TCC recibieron una terapia de grupo cuando ello resultó factible, y a los que tenían puntuaciones > 24 en la *Hamilton Rating Scale for Depression* o puntuaciones persistentemente elevadas del BDI se les prescribió también ISRS. El ensayo mostró una mejoría superior en los resultados psicosociales, como una reducción de la depresión y un aumento del apoyo social, en el grupo de tratamiento en comparación con los controles, pero no hubo reducciones superiores en relación con la supervivencia libre de episodios⁹⁸. Es interesante señalar que se obtuvo también evidencia de que los participantes tratados que tenían una depresión refractaria presentaban mayor riesgo de muerte cardíaca que los sujetos en que se obtuvo mejoría de la depresión⁹⁹.

El metaanálisis Cochrane mostró también resultados equívocos, con unos beneficios tan sólo moderados de la psicoterapia en cuanto a los eventos de ECV en los adultos con depresión, así como una baja calidad del conjunto de publicaciones existentes. Rees et al⁹² examinaron los efectos de las intervenciones psicológicas no farmacológicas en la enfermedad cardíaca en ensayos controlados y aleatorizados. Los autores incluyeron en su metaanálisis 36 ensayos, con datos de 12.841 pacientes. Aproximadamente la mitad de esos estudios eran intervenciones de control del estrés y la calidad de los estudios era, en general, mala, con pocos casos de ocultación de la asignación del tratamiento y pocos que obtuvieran datos sobre los factores de riesgo cardíaco modificables. Los resultados no mostraron diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad cardíaca o revascularización, y solamente hubo una pequeña reducción de los reinfartos no mortales. Es de destacar que la mejora en cuanto a los reinfartos no se observó en los dos ensayos más amplios en que se examinó esta variable de valoración y que había evidencia de un sesgo de publicación.

Las intervenciones de control del estrés en los pacientes cardíacos han mostrado resultados algo mejores. En el estudio *Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease* (SWITCHD)¹⁰⁰, se incluyó a 257 mujeres asignadas aleatoriamente a una intervención psicosocial en grupo o asistencia habitual tras un evento de ECV (IM, CBAC o intervención coronaria percutánea). La intervención se inició 4 meses después de la hospitalización. Los resultados indicaron que las mujeres del grupo de tratamiento tenían una probabilidad de muerte casi 3 veces menor que las mujeres del grupo de asistencia habitual a lo largo del seguimiento. Aunque son pocos los estudios que han evaluado variables de valoración sustitutivas de la ECV, Blumenthal et al^{101,102} realizaron varios ensayos aleatorizados del manejo del estrés y el ejercicio aeróbico en pacientes con ECV y evidencia de isquemia miocárdica inducida por el estrés. En su primer estudio, que fue tan sólo parcialmente aleatorizado (es decir, los pacientes fueron aleatorizados al ejercicio o tratamiento del estrés, mientras que un tercer grupo no aleatorizado recibió la asistencia médica habitual sin ejercicio ni tratamiento del estrés), los resultados indicaron que una intervención de control del estrés de 4 meses reducía la isquemia miocárdica durante una prueba de estrés mental en los pacientes cardíacos, y que los sujetos del grupo de control del estrés tenían una probabilidad de sufrir un evento cardíaco durante el seguimiento menor que los del grupo de asistencia habitual¹⁰¹.

El tratamiento de control del estrés se asoció a una reducción del riesgo del 75%; es interesante señalar que el entrenamiento de ejercicio redujo la isquemia inducida por este y se asoció a una reducción del riesgo de alrededor del 30%.

En un segundo estudio plenamente aleatorizado del tratamiento de control del estrés o el ejercicio en pacientes cardíacos, denominado *Smart-Heart*, se evaluó la isquemia miocárdica durante una prueba de estrés mental y se efectuaron también determinaciones de la función del sistema nervioso autónomo y la función endotelial. Los participantes de los grupos de ejercicio y de control del estrés presentaron mejoras de la calidad de vida medidas con el BDI y el *General Health Questionnaire*. Los grupos de tratamiento mostraron reducciones de la fracción de eyección inferiores durante el estrés mental, un menor número de anomalías del movimiento de la pared y mejora de la dilatación medida por flujo, en comparación con los sujetos del grupo control. El tratamiento de control del estrés mostró también una mayor mejora en cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

En varios ensayos se han examinado los efectos de la farmacoterapia antidepresiva en los resultados clínicos de ECV en individuos con depresión¹⁰³. El estudio SADHART fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de sertralina para el tratamiento del TDM en pacientes hospitalizados por un IM agudo¹⁰⁴. Los resultados indicaron una mejoría de los síntomas depresivos en los tratados con sertralina, pero únicamente en los pacientes con una depresión más grave. No hubo diferencias en el conjunto de toda la muestra. El estudio fue un ensayo de seguridad y no tuvo la potencia estadística adecuada para examinar resultados de evolución clínica. En un segundo estudio, se reprodujeron los resultados de seguridad de sertralina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el ensayo SADHART-CHF, aunque la sertralina no redujo los síntomas depresivos en mayor medida que el placebo. Además, en ese estudio se observó que los participantes tratados con sertralina no obtenían mejores resultados clínicos que los pacientes tratados con placebo¹⁰⁵.

El estudio MIND-IT del tratamiento antidepresivo en el IM¹⁰⁶ mostró resultados similares. En ese ensayo multicéntrico y aleatorizado, se estudió a 320 pacientes tras sufrir un IM, y se les asignó aleatoriamente a un tratamiento antidepresivo con mirtazapina o placebo o el tratamiento habitual. Si los participantes rechazaban el tratamiento inicial o no respondían a él, se les ofrecía el uso de citalopram como intervención de segunda línea. Los resultados no mostraron diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control en cuanto a los síntomas depresivos ni en cuanto a los eventos cardíacos¹⁰⁶. Al menos un estudio ha comparado los efectos del tratamiento antidepresivo con la psicoterapia en los pacientes cardíacos. En un estudio denominado CREATE, Lesperance et al¹⁰³ examinaron los cambios de los síntomas depresivos en pacientes con un TDM y una EC. Con el empleo de un diseño de 2 × 2, se asignó aleatoriamente a los sujetos el empleo de citalopram junto con el manejo clínico, una terapia interpersonal junto con el manejo clínico, el manejo clínico solamente o placebo junto con el manejo clínico durante 12 semanas. Los resultados mostraron que los síntomas depresivos y las tasas de remisión mejoraban significativamente en el grupo de citalopram, mientras que no hubo diferencias en cuanto a la depresión entre la terapia interpersonal (junto con el manejo clínico) y el manejo clínico solo.

Aunque los ensayos individuales han descrito generalmente unos efectos beneficiosos pequeños o equívocos del tratamiento antidepresivo en cuanto a los eventos de ECV, al menos un metaanálisis que combinó resultados de diversos ensayos ha descrito un beneficio asociado al tratamiento. Tal como se ha revisado en otra publicación¹⁰⁷, los ensayos han obtenido

resultados diversos en cuanto a su efectividad para mejorar los síntomas depresivos, así como en su impacto en los eventos de ECV. Mazza et al¹⁰⁷ han realizado recientemente un metaanálisis de los ensayos de ISRS en pacientes con ECV aguda. Los autores observaron que los ISRS tendían a mejorar los síntomas depresivos, aunque esta relación no alcanzaba significación estadística. Sin embargo, observaron que el tratamiento se asociaba a unas tasas de rehospitalización inferiores que con la asistencia habitual.

CONCLUSIONES

Esta revisión parece indicar que los factores psicosociales están relacionados con los resultados clínicos de la ECV. Se ha demostrado que los estados emocionales negativos, los factores de la personalidad y el escaso apoyo social predicen un aumento de la incidencia de ECV y un mayor riesgo de recurrencia de ECV en los pacientes cardíacos. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para explicar esta relación. A pesar de la asociación de los factores psicosociales con los eventos de ECV, en este momento los datos que indican que los cambios de los factores de riesgo psicosociales mejoran los resultados de ECV son escasos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Ginebra: World Health Organization; 2011. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-209.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69-171.
4. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monerde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
6. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:637-51.
7. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 2004;66:305-15.
8. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:469-500.
9. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002;53:897-902.
10. Skala JA, Freedland KE, Carney RM. Coronary heart disease and depression: a review of recent mechanistic research. *Can J Psychiatry*. 2006;51:738-45.
11. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 2008;118:1768-75.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4.ª ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
13. Thoms BD, De Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*. 2008;300:2161-71.
14. Thoms BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21:30-8.

15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993;270:1819-25.
16. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:999-1005.
17. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:1049-53.
18. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002;23:51-61.
19. Wulsin LR. Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harv Rev Psychiatry*. 2004;12:79-93.
20. 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.
21. Van der Kooy K, Van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:613-26.
22. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27:2763-74.
23. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2003;362:604-9.
24. Lesman-Leegte I, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Moser D, Sanderman R, Jaarsma T. Depressive symptoms and outcomes in patients with heart failure: data from the COACH study. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1202-7.
25. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM, Adams Jr KF, et al. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167:367-73.
26. Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry*. 2009;166:410-7.
27. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:31-7.
28. Roest AM, Martens EJ, De Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:38-46.
29. Watkins LL, Blumenthal JA, Babyak MA, Davidson JR, McCants Jr CB, O'Connor C, et al. Phobic anxiety and increased risk of mortality in coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2010;72:664-71.
30. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*. 2005;111:480-7.
31. Denollet J, Maas K, Knottnerus A, Keyzer JJ, Pop VJ. Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:452-6.
32. Phillips AC, Batty GD, Gale CR, Deary IJ, Osborn D, MacIntyre K, et al. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study. *Psychosom Med*. 2009;71:395-403.
33. Rutledge T, Linke SE, Krantz DS, Johnson BD, Bittner V, Eastwood JA, et al. Comorbid depression and anxiety symptoms as predictors of cardiovascular events: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Psychosom Med*. 2009;71:958-64.
34. 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.
35. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2010;72:9-15.
36. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:936-46.
37. Tindle HA, Chang YF, Kuller LH, Manson JE, Robinson JG, Rosal MC, et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2009;120:656-62.
38. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2002;106:1800-5.
39. Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin*. 1996;14:271-87.
40. Krantz DS, McCeney MK. Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:341-69.
41. Lown B, DeSilva RA. Roles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol*. 1978;41:979-85.
42. Matta RJ, Lawler JE, Lown B. Ventricular electrical instability in the conscious dog: effects of psychologic stress and beta adrenergic blockade. *Am J Cardiol*. 1976;38:594-8.
43. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334:413-9.
44. Glass RI, Zack MM. Increase in deaths from ischaemic heart-disease after blizzards. *Lancet*. 1979;1:485-7.
45. Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, Kukar A, Suma V, Vloka M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1261-4.
46. Stalnikowicz R, Tsafrir A. Acute psychosocial stress and cardiovascular events. *Am J Emerg Med*. 2002;20:488-91.
47. Karasek R, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health*. 1981;71:694-705.
48. Greenlund KJ, Kiefe CI, Giles WH, Liu K. Associations of job strain and occupation with subclinical atherosclerosis: The CARDIA Study. *Ann Epidemiol*. 2010;20:323-31.
49. Eller NH, Netterström B, Gynzelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev*. 2009;17:83-97.
50. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:953-62.
51. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000;284:3008-14.
52. Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychol Bull*. 2008;134:829-85.
53. Gabbay FH, Krantz DS, Kop WJ, Hedges SM, Klein J, Gottdiener JS, et al. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:585-92.
54. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA*. 1997;277:1521-6.
55. Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Georgiades A, Sherwood A, Sketch Jr MH, et al. Ventricular ectopy: impact of self-reported stress after myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:133-9.
56. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2003;24:690-703.
57. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, et al. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA*. 1996;275:1651-6.
58. Williams RB, Haney TL, Lee KL, Kong YH, Blumenthal JA, Whalen RE. Type A behavior, hostility, and coronary atherosclerosis. *Psychosom Med*. 1980;42:539-49.
59. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. *Int J Cardiol*. 2001;79:245-51.
60. Denollet J, Pedersen SS, Ong AT, Erdman RA, Serruys PW, Van Domburg RT. Social inhibition modulates the effect of negative emotions on cardiac prognosis following percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Eur Heart J*. 2006;27:171-7.
61. Denollet J, Vaes J, Brutsaert DL. Inadequate response to treatment in coronary heart disease: adverse effects of type D personality and younger age on 5-year prognosis and quality of life. *Circulation*. 2000;102:630-5.
62. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:546-57.
63. Lee HB, Bienvenu OJ, Cho SJ, Ramsey CM, Bando-Roche K, Eaton WW, et al. Personality disorders and traits as predictors of incident cardiovascular disease: findings from the 23-year follow-up of the Baltimore ECA study. *Psychosomatics*. 2010;51:289-96.
64. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med*. 2005;67:869-78.
65. Marmot MG. Job insecurity in a broader social and health context. *WHO Reg Publ Eur Ser*. 1999;81:1-9.
66. Merjonen P, Pulkki-Råback L, Puttonen S, Keskiavaara P, Juonala M, Telama R, et al. Anger is associated with subclinical atherosclerosis in low SES but not in higher SES men and women. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Behav Med*. 2008;31:35-44.
67. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001;49:391-404.
68. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med*. 2000;247:188-97.
69. Jokinen J, Nordstrom P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord*. 2009;116:88-92.
70. Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1997;80:17E-20E.
71. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation*. 1991;84:613-7.
72. Bruce EC, Musselman DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med*. 2005;67 Suppl 1:S34-6.
73. 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.

74. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav Immun*. 2006;20:113–9.
75. Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D, Vilahur G, Burg MM, Chaplin W, et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J*. 2010;31:1573–82.
76. Aschbacher K, Von Kanel R, Mills PJ, Roepke SK, Hong S, Dimsdale JE, et al. Longitudinal platelet reactivity to acute psychological stress among older men and women. *Stress*. 2009;12:426–33.
77. 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.
78. Morel-Kopp MC, McLean L, Chen Q, Tofler GH, Tennant C, Maddison V, et al. The association of depression with platelet activation: evidence for a treatment effect. *Journal of thrombosis and haemostasis J Thromb Haemost*. 2009;7:573–81.
79. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT, et al. 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.
80. Von Kanel R. Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence? *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110:163–77.
81. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2004;164:1010–4.
82. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002;105:1760–3.
83. Ikonomidis I, Stamatelopoulou K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;199:3–11.
84. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35:298–306.
85. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:201–17.
86. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21:901–12.
87. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:732–41.
88. Penninx BWJH, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry*. 2003;54:566–72.
89. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171–86.
90. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2508–13.
91. Bunde J, Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2006;68:51–7.
92. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD002902.
93. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2972–84.
94. Dusseldorp E, Van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18:506–19.
95. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659–72.
96. Van Dixhoorn J, White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:193–202.
97. ENRICH Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med*. 2001;63:747–55.
98. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3106–16.
99. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med*. 2004;66:466–74.
100. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang H-X, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:25–32.
101. Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA, Krantz DS, Frid DJ, Coleman RE, et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. *Arch Intern Med*. 1997;157:2213–23.
102. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1626–34.
103. Lesperance F, Frasare-Smith N, Koszycki D, Laliberté 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.
104. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger Jr JT, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701–9.
105. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:692–9.
106. Van Melle JP, De Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*. 2007;190:460–6.
107. Mazza M, Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Sheiban I, Romagnoli E. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1785–92.