

Depresión y enfermedad cardiovascular

SALVADOR M. GUINJOAN*, DANIEL P. CARDINALI**

* The Sheppard and Enoch Pratt Hospital, Baltimore

** Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 11/98 Aceptado: 11/98

Dirección para separatas: Daniel P. Cardinali, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, 7° piso, (1121) Buenos Aires, Argentina

En el presente trabajo se revisa la literatura referente a las interacciones entre enfermedad cardiovascular y depresión psiquiátrica. Se buscó determinar en qué medida la presencia de depresión incrementa la mortalidad en pacientes con trastornos cardiovasculares y si es un factor de riesgo para la aparición de trastornos cardiovasculares. En pacientes cardiovasculares, la presencia de depresión empeora el pronóstico, en función de la duración y severidad de la misma; este efecto está más claramente demostrado en los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio. Con una excepción, los estudios de mortalidad en poblaciones generales muestran un aumento del riesgo de mortalidad de causas cardiovasculares en individuos deprimidos en comparación con controles. Se ofrece una explicación fisiopatológica a los resultados observados y se revisan y recomiendan estrategias de reconocimiento y tratamiento de la depresión en pacientes cardiológicos. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (6): 607-617.

Palabras clave Enfermedad cardiovascular - Enfermedad coronaria - Infarto de miocardio - Antidepresivos - Sistema nervioso autónomo

Las enfermedades cardiovasculares y la depresión están entre las enfermedades más comunes a las que se enfrentan por igual médicos internistas y cardiólogos. Se ha calculado que la prevalencia de la depresión mayor es de un 17% a lo largo de la vida (1) y si se incluye el diagnóstico de distimia se calcula que un 25% de la población se verá afectada al menos una vez por estos trastornos. (1) En los Estados Unidos las muertes de origen cardiovascular dan cuenta de un 45% de la mortalidad total y, de estas muertes, un 54% se debe a enfermedad coronaria. Esta última es la responsable de un tercio de todas las muertes en mayores de 65 años en ese país. (2)

Se ha detectado, sin embargo, una disminución de la mortalidad de origen cardío y cerebrovascular en las tres décadas pasadas. En 1968 estas enfermedades eran responsables de un 49% de todas las muertes y la enfermedad coronaria de un tercio de ellas. En 1990 estas cifras habían bajado a 37% y 20% respectivamente. (3) La principal razón para esta tendencia declinante parece ser una modificación de los factores de riesgo especialmente menor uso del tabaco y menor prevalencia de hipercolesterolemia y una detección y tratamiento más eficaces de la hi-

perensión arterial. A medida que estos factores de riesgo son mejor conocidos y tratados por cardiólogos e internistas, será necesario identificar factores de riesgo adicionales para disminuir aún más la incidencia de estos trastornos.

Entre estos factores de riesgo, la depresión ha sido considerada como un factor que podría contribuir a la morbimortalidad cardiovascular. Si bien tal postura ha estado rodeada de controversia a lo largo del tiempo, (4, 5) el reconocimiento y el tratamiento adecuado de la depresión ayudarían a reducir la incidencia de enfermedad y muerte cardiovascular. Se sabe hoy que la depresión es infrecuentemente detectada, y aun cuando ello ocurre, los pacientes no reciben tratamiento adecuado, o si lo reciben no lo cumplen, o no son referidos a un especialista si el manejo inicial de la depresión ha fracasado. (6) Por ejemplo, un estudio reciente demostró que el 60% de pacientes con depresión no tiene medicación; de los que la reciben, 20% está medicado con benzodiacepina y sólo un 12% con un fármaco antidepresivo. (7, 8).

En el presente artículo revisamos la literatura existente sobre las interacciones entre depresión y enfermedad cardiovascular, con el objetivo principal

de determinar cuál es el impacto de la depresión en la aparición y el curso de las enfermedades cardiovasculares. Más específicamente se examina si la depresión es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de angina pectoris, infarto de miocardio, muerte súbita y enfermedad cerebrovascular en distintos grupos de pacientes. También se discute el impacto que tiene el desarrollo de depresión luego de un infarto de miocardio sobre la mortalidad asociada con éste. Por último se propone un esquema fisiopatológico que explica los hallazgos observados y se hacen algunas recomendaciones clínicas para su manejo.

El efecto de la depresión sobre el curso de las enfermedades cardiovasculares

Hay unos pocos trabajos acerca de trastornos emocionales (incluyendo depresión) que preceden al infarto de miocardio. (9, 10) Por ejemplo, Rahe y colaboradores (11) encontraron, en un estudio retrospectivo de sobrevivientes de infarto de miocardio y muerte súbita de origen coronario, una alta frecuencia de cambios vitales serios en los 6 meses que precedían a esos eventos cardíacos, en comparación con el mismo período del año anterior. El primer estudio prospectivo en sugerir la incidencia del perfil emocional en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular es el de Garrity y Klein. (12) Estos autores dividieron a 48 pacientes admitidos a una unidad coronaria en dos grupos, de acuerdo con su adaptación emocional a la situación. Observaron que el grupo "adaptado" tenía una mortalidad menor, incluso cuando fueron controlados otros factores que se sabe tienen un efecto en el pronóstico. A pesar de que la división de los pacientes en ambos grupos (adaptado *versus* no adaptado) no corresponde a ningún diagnóstico psiquiátrico o conjunto de síntomas, el estudio fue importante debido a que indicó por primera vez que "factores emocionales" parecen afectar el pronóstico del paciente con infarto de miocardio.

En 1984, Ruberman y colaboradores (13) encontraron que el aislamiento social de una persona y altos niveles de estrés (medidos con un cuestionario sobre 4 categorías de funcionamiento psicosocial: estrés, aislamiento social, personalidad "tipo A" y depresión) aumentan en forma significativa el riesgo de muerte luego del infarto de miocardio. Este aumento de riesgo fue independiente del efecto de otros factores de riesgo mejor conocidos. Es interesante observar que la categoría "depresión" no predijo un mal pronóstico pero las categorías que sí lo predijeron tenían síntomas que son perfectamente compatibles con los criterios actuales de depresión, por ejemplo, "paciente no disfruta de su trabajo", "reciente divorcio, paciente reaccionó con gran molestia", "paciente casi nunca visita amigos o familia-

res", "paciente no es miembro de ninguna organización social, iglesia o sinagoga". (13) Los resultados de Case y colaboradores (14) son consistentes con los del estudio anterior, dado que estos autores demostraron que vivir solo es un factor de riesgo de mal pronóstico (definido como incidencia de reinfarto o muerte) luego de un reinfarto de miocardio.

En 1985, Frasure-Smith y Prince (15) asignaron al azar 453 pacientes con infarto de miocardio reciente a un programa de monitoreo e intervención contra el estrés. El grupo asignado a este tratamiento tuvo una disminución de la mortalidad del 47%. El 70% de este efecto ocurrió a partir de los 4 meses del alta de la unidad coronaria. La significación estadística fue marginal, pero el estudio dio impulso a otras pruebas clínicas similares.

En el estudio CAPS (Cardiac Arrhythmia Pilot Study), en el cual fueron estudiados pacientes con infarto de miocardio a los 6 y 60 días del reclutamiento, se encontró que la depresión y la personalidad "de tipo B" constituyeron factores de riesgo significativos para la aparición de muerte súbita, incluso cuando otros predictores clínicos bien conocidos fueron controlados. Resultados similares fueron obtenidos por Ladwig y colaboradores (16) en un estudio de 560 varones durante 6 meses luego de infarto de miocardio. En este estudio, la depresión severa predijo en parte la aparición de muerte súbita y arritmias no fatales, pero especialmente la primera.

Por diseño, criterios diagnósticos, variables estudiadas y valor explicativo fisiopatológico, el estudio de Frasure-Smith y colaboradores (17) es uno de los más importantes. Se estudió el impacto del diagnóstico de depresión o de la presencia de síntomas depresivos sobre el pronóstico a 18 meses posinfarto de miocardio en una muestra de 222 pacientes. En el estudio, los pacientes con mayor riesgo de mortalidad fueron aquellos con un infarto previo, con una fracción de eyección menor al 35%, que presentan una clasificación de Killip y Kimball de al menos 2 y con 10 o más extrasístoles ventriculares por hora en la unidad coronaria en ausencia de tratamiento con betabloqueantes. Todos éstos son factores bien conocidos en la predicción del infarto de miocardio de mal pronóstico. Sin embargo, tanto el diagnóstico de depresión mayor (evaluado con una versión modificada del DIS [Diagnostic Interview Schedule], que es una herramienta bien validada en investigación psiquiátrica), como la sintomatología depresiva sin constituir depresión mayor, medida con el inventario Beck, (18) también predijeron mortalidad a los 18 meses, aunque sólo esta segunda variable mantuvo asociación estadística cuando se controló ausencia de tratamiento con trombolítico, clase Killip y Kimball alta y falta de tratamiento betabloqueante al alta. Lo notable de los resultados es que se obser-

vó una poderosa interacción entre un valor de depresión de Beck alto y el número de extrasístoles ventriculares en el estudio Holter, de tal modo que los pacientes con escore de Beck de 10 o más y 10 extrasístoles por hora o más tuvieron una mortalidad del 60% a los 6 meses. Los otros tres grupos (es decir, Beck bajo + pocas extrasístoles, o Beck alto + pocas extrasístoles, o Beck bajo + muchas extrasístoles) exhibieron mortalidad de menos del 10%. Esto podría tener una implicancia fisiopatológica porque, según se explica más abajo, se ha demostrado que las alteraciones autonómicas asociadas con depresión mayor producen arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca.

Barefoot y colaboradores (19) estudiaron 1.250 pacientes con enfermedad cardiovascular coronaria conocida de hasta 19 años de evolución con el objeto de observar el efecto de la depresión sobre la mortalidad del grupo. La depresión fue medida con la escala de Zung Self-Rating Depression. Puntuaciones en esta escala compatibles con un grado moderado a severo de depresión se asociaron con un aumento de 69% en el riesgo de muerte de origen cardíaco y con un 78% de aumento de mortalidad de cualquier causa, respecto de los pacientes no deprimidos. Este estudio (19) sugiere que la depresión tiene efectos persistentes sobre la mortalidad de pacientes cardiológicos y que el empeoramiento del pronóstico quizás no dependa de la aparición de un episodio de depresión aislado.

La aparición de depresión luego de un infarto de miocardio ha sido asociada con otros indicadores de mal pronóstico aparte de la mortalidad, como son una baja reinserción laboral (20) y alta rehospitalización. (21) Crowe y colaboradores (22) mostraron que el nivel de depresión luego de un infarto de miocardio no está relacionado con factores que podrían tener una influencia negativa en el pronóstico, por ejemplo, la severidad del infarto o una historia de infartos anteriores, lo que favorece la idea de un efecto independiente de la depresión sobre el pronóstico relacionado con este problema cardiológico.

Hay estudios clínicos acerca de la alta prevalencia de insomnio en las semanas o meses previos al infarto de miocardio. (23-25) Carney y colaboradores ofrecieron la hipótesis de que la alta incidencia de insomnio en este contexto (50%, *versus* 33% en pacientes hospitalizados por causas médicas no cardiológicas y 26% en personas sanas control) podría reflejar la alta incidencia de depresión en el tiempo previo al infarto. En su muestra de pacientes infartados la incidencia de insomnio fue del 39% y la mitad de estos pacientes cumplían con los criterios clínicos de depresión mayor. (26) Más aún, los pacientes con insomnio que no cumplían con estos criterios tuvieron 3 veces más síntomas de depre-

sión (sin contar la alteración del sueño) que los pacientes con patrones de sueño normal. Otros autores obtuvieron estimaciones similares de la incidencia de depresión mayor luego de un infarto de miocardio, es decir, de 18% durante la segunda semana del episodio índice. (27) Una proporción sustancial de esos pacientes seguían deprimidos de 3 a 4 meses más tarde. (27)

Otro estudio de Carney y colaboradores (28) provee evidencia adicional, aunque indirecta, sobre la hipótesis de que la depresión afecta el pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria. En una muestra de 52 pacientes con enfermedad coronaria demostrada mediante arteriografía, estos autores observaron que el 78% de pacientes con depresión mayor habían tenido al menos un "evento cardiológico grave" un año luego del estudio de cateterismo, en contraste con un 35% de pacientes no deprimidos. "Evento cardiológico grave" fue definido en este estudio como reinfarto, muerte, necesidad de cirugía de *by-pass* coronario, o necesidad de angioplastia. La capacidad predictiva de la depresión se mantuvo luego de controlar factores tales como estado de fumador, extensión de la enfermedad coronaria y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Debemos observar que, al considerar los resultados de este estudio, los pacientes con depresión mayor tienden a quejarse de sus síntomas físicos más que pacientes cardiológicos no deprimidos (29) y que los síntomas subjetivos son un determinante importante en la decisión de revascularizar o no, lo que podría ser una limitación del estudio.

Finalmente, debemos decir que los estudios sobre la influencia de la depresión en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular no están limitados a pacientes con enfermedad coronaria. Wassertheil-Smoller y colaboradores (30) estudiaron 4.508 pacientes de 60 años o más, con hipertensión sistólica aislada. Como parte de un estudio de evaluación del tratamiento de este problema clínico, los autores investigaron síntomas depresivos mediante dos escalas de depresión usadas como *screening*: el CES-D (Center for Epidemiological Studies - Depression Scale) y el Short-Care Depressive Symptoms Scale. (31, 32) Los síntomas depresivos fueron evaluados al comienzo y cada 6 meses. En esta muestra de pacientes se encontró que los síntomas depresivos de base no predijeron pronóstico asociado con hipertensión. Sin embargo, un aumento relativo de los síntomas depresivos en un momento dado constituyó un factor de riesgo independiente para muerte (25% de aumento en el riesgo por cada 5 unidades de incremento en el CES-D) y para infarto y accidente cerebrovascular (18% de aumento en el riesgo por cada 5 unidades de aumento en el CES-D). Es de notar que, en este estudio, los pacientes con pro-

blemas cardiovasculares, cáncer, hepatopatía alcohólica, enfermedad renal, o problemas en el manejo clínico preexistentes, fueron excluidos. Es posible que cuando la depresión coexista con las nombradas condiciones el riesgo asociado sería incluso mayor.

Enfermedad cardiovascular como complicación de la depresión

Posiblemente la descripción clínica más temprana del aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con depresión se debe a Emil Kraepelin (33) en la segunda década del siglo, cuando brevemente comentó que "con mucha frecuencia y en relativa juventud, aparece arteriosclerosis" en los cuadros depresivos. Afortunadamente, existen numerosos estudios epidemiológicos de mortalidad en pacientes con depresión en los años previos a la aparición de drogas útiles en el tratamiento de la misma. Estos datos son valiosos porque dan idea del curso e historia natural de la enfermedad depresiva no tratada. (34-40) En todos los casos se encontró que la mortalidad de pacientes con trastornos afectivos era unas 2 a 3 veces mayor que en cohortes normales demográficamente comparables, y que los cuadros cardiovasculares eran responsables de ya sea una "proporción sustancial", (34) o 40% (35) de las muertes totales. Algunos autores hicieron observaciones preliminares sobre la efectividad de la terapia electroconvulsiva (TEC) en la reducción de esas muertes. (38-40) Avery y Winokur (41) obtuvieron datos que confirmaron muchas décadas después, esas observaciones tempranas.

Más recientemente, los estudios de mortalidad han dado una gran cantidad de información acerca de la relación entre depresión y enfermedad cardiovascular. Murphy y colaboradores (42, 43) estudiaron una muestra de población general, que consistió en 1.003 individuos evaluados en 1952 y reevaluados entre 1968 y 1970. Extrapolando los resultados de las encuestas a un sistema diagnóstico más moderno, (44) observaron que luego de controlar los efectos de edad, sexo y enfermedad física, la depresión estaba significativamente asociada con mortalidad y que esta relación dependía a su vez del sexo del individuo considerado (tasa de mortalidad 2,1 veces las de controles para varones y de 1,2 para mujeres). Aromaa y colaboradores (44) encontraron que en una encuesta de salud de 8.000 adultos sin enfermedad cardiovascular conocida, seguidos por un período de 6,6 años, la mortalidad por causas cardiovasculares en este grupo fue 2,43 veces la mortalidad en individuos sin diagnóstico de enfermedad psiquiátrica, mientras que la mortalidad de origen coronario fue 3,36 veces mayor. Los datos de este estudio son similares a los informados por Rabins y colaboradores. (45)

Barefpt y Schroll (46) estudiaron 730 individuos nacidos entre 1914 y seguidos en 1964, 1974 y 1991. Encontraron que una diferencia de 2 desvíos estándar en la escala de depresión de la prueba de Minnesota (MMP) resulta en una mortalidad de 1,59 veces la esperada, con un riesgo relativo de infarto de miocardio de 1,71.

Además de estos estudios de mortalidad en la población general, existen estudios de mortalidad en pacientes psiquiátricos, que tienen menor valor debido a la heterogeneidad de los sistemas diagnósticos y al menor número de individuos que involucran. (47-56) Estos estudios en algunos casos no observan diferencias, y en otros las diferencias de mortalidad en pacientes deprimidos respecto de controles (de hasta 5 veces la esperable) no alcanzan significación estadística. Avery y Winokur (41) realizaron sin embargo observaciones que evidencian un papel causal de la depresión en la aparición de enfermedades cardiovasculares en ciertos pacientes. Estos autores mostraron que si un cuadro depresivo es adecuadamente tratado, la mortalidad general no debida a suicidio puede ser reducida, especialmente aquella debida a enfermedad cardiovascular. En este estudio, la mortalidad debida a infarto de miocardio a 1 y 3 años de observación en un grupo de pacientes deprimidos se redujo en aquellos individuos que recibieron tratamientos apropiados (imipramina, fenelzina, o tranilcipromina en dosis adecuadas, o un curso de 5 o más TEC), en comparación con los que habían recibido tratamiento inadecuado o ningún tratamiento (2,6% y 3,1% a 1 y 3 años de observación en pacientes no tratados, contra 0% en el grupo de pacientes tratados; $p < 0,01$). Un estudio retrospectivo de Weeke y colaboradores (57) parece confirmar los anteriores resultados.

Finalmente, hay estudios que sugieren que síntomas aislados del espectro depresivo pueden asociarse con la aparición de morbimortalidad cardiovascular, incluso cuando no alcanzan a constituir un cuadro de enfermedad depresiva. Se han encontrado correlaciones entre síntomas depresivos y muerte súbita cardíaca, (58) arritmias ventriculares severas (59) y paro cardíaco. (60)

¿Existe una relación causal entre depresión y enfermedad cardiovascular?

El aumento de la mortalidad de origen cardiovascular en pacientes con depresión podría deberse a distintas razones. (41, 51, 52, 55) Por ejemplo, se ha sostenido que en el pasado pacientes psiquiátricos sin tratamiento adecuado exhibían debilitamiento, predisposición a infecciones y problemas cardiovasculares, con el resultante riesgo de muerte prematura. (52, 61) Otras explicaciones alternativas incluyen la posibilidad de que los pacientes con problemas

clínicos serios difíciles de detectar son selectivamente derivados a clínicas psiquiátricas, (61-65), o que la depresión covaría con otros factores de riesgo de morbimortalidad cardiovascular, (66) incluyendo falta de apego al tratamiento médico, (67) adicción a la nicotina (68-70) y alta prevalencia de problemas médicos preexistentes. (71, 72) Sin embargo, Yates y Wallace (73) realizaron un estudio retrospectivo en una muestra de 100 pacientes con trastorno afectivo, 50 de los cuales eran "unipolares", y los compararon con una muestra control similar de individuos normales. No se encontraron diferencias entre controles y depresivos unipolares en valores tales como presión arterial, colesterolemia, índice Quetelet (una estimación de la obesidad), o tabaquismo, (73) lo que sugiere que la alta incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con depresión no es debida a una correlación con estos factores.

Disfunción autonómica en la depresión y las arritmias cardíacas

Las anomalías autonómicas observadas en pacientes cardiológicos con arritmias ventriculares y muerte súbita son similares a las padecidas por pacientes con depresión. Esta observación provee un marco fisiopatológico para explicar el aumento en la mortalidad cardiovascular de pacientes con depresión, independientemente de si la misma complica el curso de un problema cardiovascular preexistente o de si existe antes de la aparición del problema cardiovascular. Una vez más, es posible que Kraepelin haya sido el primero en notar, en forma anecdótica, la presencia de indicadores clínicos de sobreactividad simpática y de inhibición parasimpática en pacientes con depresión. (74) En las siguientes décadas el problema pasó desapercibido o fue estudiado sin una estandarización diagnóstica apropiada. (75) Alternativamente, se puso énfasis en la medición de variables neurohumorales en lugar de la actividad nerviosa autonómica *per se* (ver 76 para revisión; 77). Recientemente, una serie de estudios sugiere que en los pacientes con depresión hay un aumento significativo de la actividad nerviosa simpática y una disminución de la actividad parasimpática en diversos territorios autonómicos, incluyendo el corazón.

Nuestro grupo ha examinado la actividad autonómica en pacientes con trastornos afectivos y depresión mayor, estudiando la actividad simpática de la piel y una serie de variables cardiovasculares que son consideradas pruebas estándar de función autonómica. (78-80). Encontramos que, tomando en consideración mediciones en esos dos grandes territorios autonómicos, los pacientes con depresión exhiben un desbalance de la función autonómica, en la forma de disminución de la actividad parasimpá-

tica y aumento de la actividad simpática. También hemos podido extender parcialmente estos hallazgos a un modelo animal de depresión, (81) lo que permite estudios preclínicos con drogas antidepressivas destinadas a disminuir el riesgo de pacientes cardiovasculares. Tales estudios permitirían determinar también el efecto autonómico de los potenciales tratamientos. Otros autores han arribado a similares resultados analizando la variabilidad de la frecuencia cardíaca en sus dominios de tiempo y de frecuencia. (82-85).

Ahora bien, se sabe desde hace tiempo que un desbalance autonómico del tipo encontrado en pacientes con depresión tiene un papel patogénico en arritmias ventriculares y, por extensión, en la muerte súbita cardíaca (86, 87) y el infarto de miocardio. Froese y colaboradores (88) pudieron predecir depresión en pacientes admitidos a una unidad coronaria con la ayuda de respuestas simpáticas de la piel, medidas eléctricamente. En años recientes, diversas medidas de variabilidad de la frecuencia cardíaca han sido utilizadas como indicadores de la actividad autonómica sobre el corazón (89, ver 90 para una revisión sobre variabilidad de la frecuencia cardíaca). Una medida de variabilidad de la frecuencia cardíaca ha sido usada para predecir mortalidad en sobrevivientes de infarto de miocardio posiblemente debido a que refleja un aumento de la actividad simpática o disminución de la actividad parasimpática sobre el corazón. (91)

Los resultados de Frasure-Smith y colaboradores (17) son particularmente útiles para ilustrar clínicamente la asociación entre depresión, desbalance autonómico y arritmogénesis. Como mencionamos, estos autores observaron, en su muestra de sobrevivientes de infarto de miocardio, que aquellos con una combinación de depresión y extrasístoles ventriculares frecuentes en el Holter concentraban la mayor parte de la mortalidad en los 18 meses siguientes al infarto índice.

Musselman y colaboradores (92) han revisado recientemente las evidencias sobre disfunción plaquetaria presentes en pacientes con depresión que, en forma directa, o indirectamente a través de un aumento de las catecolaminas circulantes en el contexto de la anomalía autonómica antes señalada, podrían contribuir a la aparición de eventos coronarios agudos, o a la progresión de la aterosclerosis coronaria.

En la Figura 1 se delinear los posibles mecanismos patogénicos que llevan al aumento de morbimortalidad cardiológica observada en los estudios revisados. Este esquema explicativo parece ser particularmente aplicable a pacientes con enfermedad cardiovascular previa que eventualmente desarrollan depresión. Sin embargo, algunos de los estudios citados

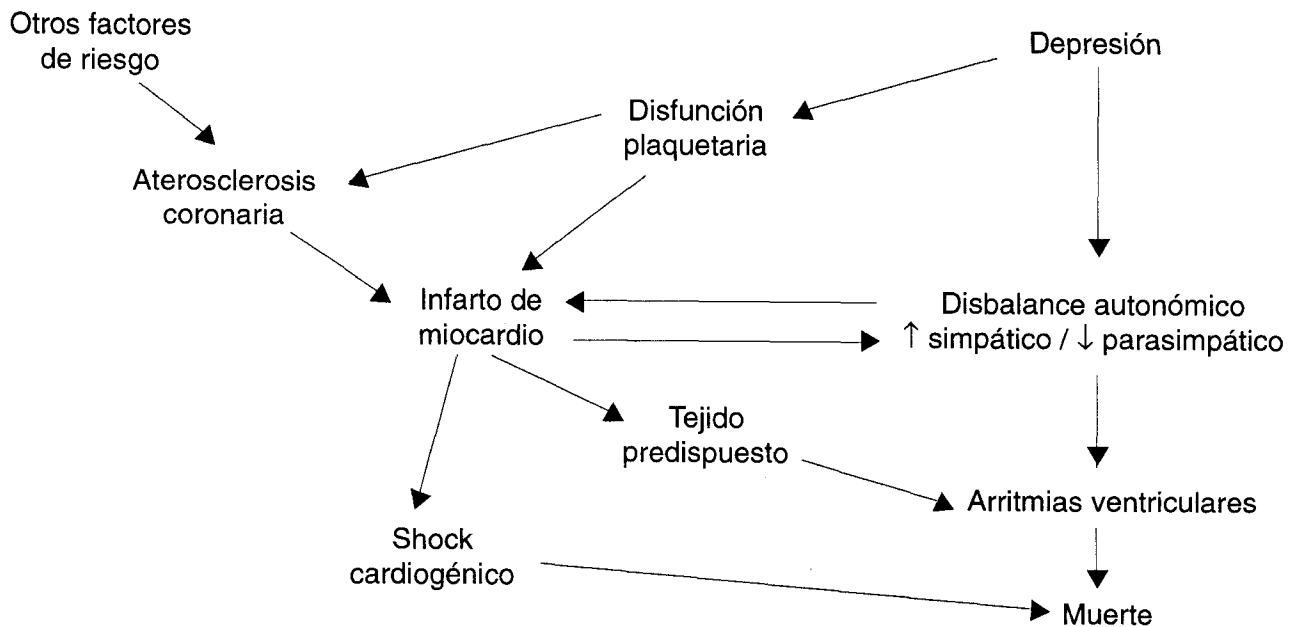


Fig. 1. Se esquematizan las relaciones entre depresión, infarto de miocardio y génesis de arritmias ventriculares. La depresión determina cambios agudos y crónicos de la actividad nerviosa autonómica y la reactividad plaquetaria que, sumados a aterosclerosis coronaria preexistente o a otros factores de riesgo para el desarrollo de la misma, podrían facilitar la aparición de infarto de miocardio y arritmias ventriculares. Ver el texto para detalles.

permiten extender el modelo a pacientes con depresión mayor en general, quienes tienen una alta incidencia de mortalidad cardiovascular incluso en ausencia de problemas cardiovasculares en el momento de desarrollar el cuadro depresivo. Según el esquema propuesto (Figura 1), en un paciente con aterosclerosis coronaria la aparición de depresión desencadenaría un desbalance autonómico que por vías tanto nerviosas como humorales afecta las propiedades mecánicas y eléctricas del miocardio, así como también la reactividad plaquetaria. Esto a su vez desencadena ya sea arritmias ventriculares o bien infarto de miocardio. Este último puede cerrar el ciclo, aumentando por su parte la predisposición del tejido miocárdico isquémico a sufrir arritmias ventriculares.

Conclusiones y recomendaciones terapéuticas

En el presente trabajo hemos revisado la literatura concerniente a las interrelaciones entre enfermedad cardiovascular y depresión. Los estudios de pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular que están deprimidos al comienzo, o que desarrollan depresión en el seguimiento demuestran claramente que la depresión es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Con una excepción, los estudios de mortalidad en la población general sugieren que el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en individuos deprimidos es de 1,5 a 3,4 veces el esperado.

Queda por definirse qué herramientas diagnósti-

cas serían efectivas en términos de reducir tanto la mortalidad como el costo en el cuidado de estos pacientes. (93) En cualquier caso, la evidencia revisada en este trabajo indica que las situaciones en apariencia menos graves (es decir, síntomas aislados de depresión y una depresión de reciente comienzo) pueden tener una influencia detectable en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, especialmente patología coronaria e hipertensión. De particular importancia clínica es el hecho de que, según se ha mencionado anteriormente, aproximadamente un 18% de los pacientes con infarto de miocardio curarán con un episodio depresivo mayor agregado a aquél.

Con frecuencia en el paciente convaleciente de un infarto se toma a los síntomas indicativos de un cuadro depresivo como "una reacción normal" frente a la adversidad y las limitaciones impuestas por la irrupción de una enfermedad física seria, potencialmente fatal en la vida del paciente. Más aún, la depresión suele presentarse con manifestaciones somáticas (por ejemplo cefalea, epigastralgia, insomnio) y con una amplificación de los síntomas de enfermedad cardiovascular, o una tolerancia disminuida a los mismos (disnea, palpitaciones, debilidad generalizada, "fatiga", disminución de las habilidades cognitivas, pérdida de peso, y cuadros de dolor crónico), lo que dificulta su diagnóstico. Muchos pacientes cardiológicos son incapaces de describir bien sus estados emocionales, incluyendo sentimientos de

tristeza, lo que se ha llamado alexitimia. Por el contrario, expresan dichos estados a través de síntomas somáticos como los mencionados previamente, lo que se denomina somatotimia en la psiquiatría de interconsulta. (94, 95) En el paciente cardiológico es necesario descontar inicialmente las manifestaciones somáticas señaladas, y prestar especial atención a las manifestaciones no somáticas de depresión. Entre ellas debemos destacar las siguientes:

- Tristeza la mayor parte del día (o "equivalentes depresivos" como irritabilidad y enojo inusual), la mayoría de los días.
- Anhedonia es decir, incapacidad de disfrutar de actividades que producían placer anteriormente.
- Sentimientos inapropiados de culpa o pesimismo.
- Disminución de la capacidad de concentración.
- Pensamientos recurrentes de muerte. No se debe incluir el miedo a morir a causa de la enfermedad cardiológica si los temores del paciente son fundados, pero sí se deben considerar los deseos pasivos de muerte del tipo "más vale estuviera muerto", o las ideas de cometer suicidio.
- Historia familiar o personal de depresión, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia alcohólico, o intentos de suicidio.

La discusión de estos síntomas con el paciente cardiológico puede ser particularmente difícil para el profesional. Por ejemplo, una razonable preocupación del médico es el temor de "plantar ideas en la cabeza del paciente", o entristecerlo o preocuparlo aún más, especialmente al hablar de temor a la muerte o, incluso, ideas de suicidio. En general, sin embargo se acepta que el propio reconocimiento de la posibilidad de que estas manifestaciones aparezcan a consecuencia de la enfermedad médica, trae alivio al paciente que las tiene, y no las produce en el paciente que no las padece. Cuando el médico sospecha estos síntomas, conviene abrir el tema con naturalidad y una afirmación empática por ejemplo "Muchos de mis pacientes con problema como el suyo han notado cambios en el estado de ánimo, excesiva preocupación, pesimismo, etc. ¿Cómo siente que este problema le ha afectado a usted anímicamente?". Cuando el especialista no se siente cómodo discutiendo estas manifestaciones, y a la vez sospecha de la existencia de las mismas, conviene derivar al paciente a un psiquiatra con experiencia en interconsulta.

El manejo de los pacientes con estas características depende en parte de las preferencias del internista o cardiólogo, y las del paciente. A pesar de que existe acuerdo sobre el hecho de que la combinación de fármacos antidepresivos y psicoterapia es el tratamiento más efectivo para la depresión, es bien conocido que muchos pacientes no aceptarán la derivación a un profesional de la salud mental. Es recomendable entonces comenzar el tratamiento con algún agente

antidepresivo y reevaluar a las 4-6 semanas de tratamiento. Es de esperar que hasta un 65% de pacientes respondan a este esquema de tratamiento conservador. Cuando no hay respuesta a las medidas farmacológicas (ver abajo) cuando hay ideas de suicidio, o cuando hay síntomas psicóticos (es decir, ideas depresivas que no se compadecen con la realidad, o mucho más raramente, alucinaciones auditivas), conviene derivar el paciente al especialista en psiquiatría. En lo que respecta a la elección del agente antidepresivo, se dispone en la actualidad de una gran variedad de agentes eficaces que carecen de los potenciales efectos adversos cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa. Con la excepción de los informes de unos pocos casos en la producción de bradicardia y síncope, (96) los *inhibidores específicos de la recaptación de serotonina* (IERS, que incluyen a la fluoxetina, la paroxetina, la sertralina y la fluvoxamina) se consideran agentes seguros en el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares, e igualmente efectivos a los agentes tricíclicos, La fluoxetina ha sido asociada con tiempos de sangrado anormal y es posible que éste sea un hallazgo aplicable a los otros IERS, (97) aunque en la experiencia de los autores esto rara vez representa un problema clínico. Finalmente, estos agentes producen grados variables de inhibición del citocromo P450 y por eso el clínico debe estar al tanto de potenciales interacciones con drogas metabolizadas por la isoenzima P450 IID6 (por ejemplo betabloqueantes lipofílicos, antiarrítmicos del grupo 1C, antihistamínicos, etc.) o por la isoenzima P450 IIIA4 (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio y anticoagulantes dicumarínicos, etc.). Si el paciente se encuentra tomando alguno de estos medicamentos, posiblemente convenga evitar la fluoxetina dado que en caso de la aparición de un efecto adverso, su larga vida impediría la terminación de aquél inmediatamente después de interrumpir su administración. No parecen existir razones para preferir entre la paroxetina (dosis inicial 20 mg una vez al día, aumentando hasta 60 mg de acuerdo con la respuesta clínica a las 4 a 6 semanas) o la sertralina (dosis inicial 50 mg una vez al día, aumentando hasta 200 mg de acuerdo con la respuesta clínica), dado que estos agentes tienen el mismo grado de eficacia y un perfil similar de efectos adversos aunque la paroxetina es un inhibidor algo más potente de la P450 IID6. Los efectos adversos más importantes son la cefalea, el malestar gástrico o la diarrea, la disfunción sexual temporaria (eyaculación retardada, impotencia, anorgasmia), la sedación, la irritabilidad, el síndrome serotoninérgico, la disminución del umbral convulsivo (que sólo cobra importancia en los pacientes con historia de epilepsia) y, más raramente, signos neurológicos extrapiramidales. La *venlafaxina*

tiene un perfil conveniente de interacción con otros medicamentos tanto por su patrón de metabolismo como por su baja asociación con proteínas plasmáticas, pero puede producir elevaciones de la presión arterial cuya frecuencia es dosis-dependiente, por lo que su uso quizás no sea aconsejable como agente antidepresivo de primera línea en pacientes cardiológicos. Si se la usa, conviene asegurar que el paciente tiene acceso al chequeo semanal (y más frecuentemente si se está aumentando la dosis) de la presión arterial. Más aún, no hay datos sobre el efecto de este agente sobre la presión arterial en pacientes hipertensos. Puede comenzarse con 37,5 mg dos veces al día, incrementando en 75 mg al día cada 4 semanas de acuerdo con la respuesta clínica; siempre la dosis debe ser dividida en dos tomas. Si se usa el preparado de liberación lenta, se puede dar el total diario en una sola vez, preferentemente a la mañana. No es conveniente superar los 300 mg al día.

Los *antidepresivos tricíclicos* (ATC), como la imipramina y la nortriptilina, continúan siendo agentes valiosos en el tratamiento de la depresión. Sin embargo cuando se trata con ellos a un paciente cardiológico, deben tomarse en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, estas drogas presentan efectos anticolinérgicos (lo que determina un aumento de la frecuencia cardíaca) y bloqueantes alfa-1 adrenérgicos (con el consiguiente riesgo de hipotensión ortostática). Por ambas razones, los pacientes con insuficiencia cardíaca no deben recibir estos agentes. Los ATC disminuyen el umbral convulsivo y son peligrosos en casos de sobredosis. En lo que respecta a interacciones con drogas cardiológicas, debe tomarse en cuenta que estos agentes son metabolizados por la isoenzima P450 IID6 (ver más arriba), la IA2 (compiten con la teofilina) y la IIC19 (compiten con el propranolol). También son importantes los efectos de estas drogas sobre la conducción intraventricular (complejos QRS de 0,11 seg o mayor), enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo AV de segundo grado, o bloqueo bifascicular no deben recibir estas drogas. (99) Los pacientes con bloqueo de rama izquierda o de rama derecha tienen un riesgo menor de complicaciones, aunque conviene monitorearlos con ECG semanales hasta que se llega a presentar una concentración terapéutica de estos antidepresivos. Un intervalo QTc de 0,44 seg o mayor también contraindica el uso de estos agentes, por el potencial desarrollo de arritmias tipo *torsades des pointes*. Finalmente deben utilizarse con mucha precaución en pacientes posinfarto de miocardio, pues al bloquear la corriente repolarizante de potasio de manera similar a los antiarrítmicos del tipo IA pueden presentarse alteraciones del intervalo QT y arritmias ventriculares malignas. (100) Resumiendo, los agentes tricíclicos son en la actuali-

dad antidepresivos de segunda o tercera elección en el tratamiento de los pacientes cardiológicos. Si de todas maneras el cardiólogo decide usarlos, conviene utilizar protocolos muy cuidadosos al aumentar la dosis. Por ejemplo, si se elige imipramina se comienza con 10 mg al acostarse durante 3 días. Si no hay síntomas de hipotensión ortostática, se sigue con 25 mg al día por otros 3 días, luego 50 mg por 3 días, luego 75 mg por 5 días, y se comprueba el nivel plasmático. De acuerdo con el mismo, se incrementa la dosis diaria en 25 mg cada 5 días hasta alcanzar un nivel adecuado. Un protocolo similar puede seguirse con la nortriptilina, aunque las dosis necesarias son generalmente menores. La concentración plasmática terapéutica que debe perseguirse para imipramina es de 265 ng/ml, y la de su metabolito desipramina de 110-160 ng/ml. (101) La concentración plasmática terapéutica para nortriptilina es de 50 a 170 ng/ml, (101) y la mayoría de los autores coinciden en que éste es un agente más seguro que la imipramina, especialmente en pacientes cardiológicos. Niveles plasmáticos de ATC superiores a 350-400 ng/ml son considerados peligrosos.

La experiencia con agentes más nuevos en pacientes cardiológicos, como el bupropion, la nefazodona y la mirtazapina, es demasiado limitada como para formular recomendaciones.

SUMMARY

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR DISEASE

The present study reviews the literature dealing with interactions between cardiovascular disorders and clinical depression. Specifically, we sought to determine to what extent depression increase mortality in cardiovascular patients, and whether it is a risk factor for the development of cardiovascular disorders in previously healthy individuals. In patients with known cardiovascular disorders, the development of depression worsens the prognosis; this effect is dependent upon the severity and duration of clinical depression, and is most evident in patients surviving a myocardial infarction. With one exception, general population studies indicate that depressed individuals have an increased risk of cardiovascular death. We formulate a hypothesis that might explain these observations, and we also offer a series of recommendations regarding the recognition and management of depression in cardiovascular patients.

Key words Cardiovascular disease - Coronary artery disease - Myocardial infarction - Depression - Antidepressants - Autonomic nervous system

BIBLIOGRAFIA

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
2. National Center of Health Statistics. *Vital Statistics Report*, 1989.
3. The National Center for Health Statistics. *Monthly Vital Statistics Report Advance Report of Final Mortality Statistics*, 1990.
4. Bethell HJN. Going home. *BMJ* 1996; 312: 1372-1373.
5. Gill D. Going home after a heart attack. Depression is also a risk factor. *BMJ* 1996; 313: 754.
6. Docherty JP. Barriers to the diagnosis of depression in primary care. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 1): 5-10.
7. Sturm R, Wells KB. How can care for depression become more cost-effective? *JAMA* 1995; 273: 51-55.
8. Wells KB, Robbins JM, Dworkind M. Use of minor tranquilizers and antidepressant medication by depressed outpatients: results from the Medical Outcome Study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 694-700.
9. Boas E. Some immediate causes of cardiac infarction. *Am Heart J* 1942; 23: 1.
10. Helpert RH, Rabson S. Sudden and unexpected natural death. *Am J Med Sci* 1950; 220: 262.
11. Rahe RH, Romo M, Bennett L y col. Recent life changes, myocardial infarction, and abrupt coronary death. *Arch Intern Med* 1974; 133: 221-228.
12. Garrithy TF, Klein RF. Emotional response and clinical severity as early determinants of six-month mortality after myocardial infarction. *Heart Lung* 1975; 4: 730-737.
13. Ruberman W, Winblatt E, Goldberg JD y col. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 552-559.
14. Case RB, Moss AJ Case N y col. Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. *JAMA* 1992; 267: 515-519.
15. Frasure-Smith N, Prince R. The ischemic heart disease life stress monitoring program: impact on mortality. *Psychosom Med* 1985; 47: 431-445.
16. Ladwig KH, Kieser M, Konig J y col. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study. *Eur Heart J* 1991; 12: 959-964.
17. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
18. Beck AT, Steer RA. *Beck Depression Inventory Manual*. The Psychological Corporation. San Antonio, Harcourt-Brace-Jovanovich, 1987; 1-25.
19. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB y col. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 613-617.
20. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G y col. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 20-23.
21. Levine JB, Covino NA, Slack WV y col. Psychological predictors of subsequent medical care among patients hospitalized with cardiac disease. *J Cardiopulmonary Rehab* 1996; 16: 109-116.
22. Crowe JM, Runions J, Ebbesen LS y col. Anxiety and depression after acute myocardial infarction. *Heart Lung* 1996; 25: 98-107.
23. Thiel H, Parker D, Bruce T. Stress factors and the risk of myocardial infarction. *J Psychosom Res* 1973; 17: 43-45.
24. Kuller L. Prodromata of sudden death and myocardial infarction. *Adv Cardiol* 1978; 25: 61-72.
25. Falgar P, Schouten E, Appels A. Sleep complaints, vital exhaustion and depression, and myocardial infarction. *En: Proceedings of the Eighth Annual Scientific Session of The Society of Behavioral Medicine*. Washington DC. Society of Behavioral Medicine 1987; 58-59.
26. Carney RM, Freeland KE, Jaffe AS. Insomnia and depression prior to myocardial infarction. *Psychosom Med* 1990; 52: 603-609.
27. Schiefer SJ, Macar-Hinson MM, Coyle DA y col. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Int Med* 1989; 149: 1785-1789.
28. Carney RM, Rich MW, Freedland KE y col. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-633.
29. Silver H. Physical complaints correlate better with depression than do dexamethasone suppression test results. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 179-181.
30. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB y col. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. *Arch Int Med* 1996; 156: 553-561.
31. Gurland B, Golden R, Challop J. Unidimensional and multidimensional approaches to the differentiation of depression and dementia in the elderly. *En: Corkin S, Davis K, Crowden JII y col. (eds.). Alzheimer's Disease: A report of progress in research*. New York, Raven Press, 1981.
32. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *J Appl Psychol Meas* 1977; 1: 385-401.
33. Kraepelin E. *Bodily Functions. Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh, Livingstone, 1921; 50.
34. Derby IM. Manic-depressive "exhaustion" deaths. *Psychiatr Q* 1933; 7: 435.
35. Ladzber B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry* 1937; 93: 1231-1238.
36. Fuller RG. Expectation of hospital life and outcome for mental patients on first admission. *Psychiatr Q* 1930; 4: 295-323.
37. Fuller RG. What happens to mental patients after discharge from hospital. *Psychiatr Q* 1935; 9: 95-104.
38. Huston PE, Locher LM. Involutional psychosis: Course when untreated and when treated with electric shock. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 59: 385-394.
39. Huston PE, Locher LM. Manic-depressive psychosis: Course when treated and untreated with electric shock. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 60: 37-48.
40. Hastings DW. Follow-up results in psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1958; 1057-1066.
41. Avery D, Winokur G. Mortality in depressed patients with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1029-1037.
42. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC y col. Affective disorders and mortality. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 473-480.
43. Murphy E, Smith R, Lindsay J y col. Increased mortality rates in late-life depression. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 347-353.
44. Aromaa A, Raitasalo R, Reynanen A y col. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatrica Scand* 1994; 377 (Suppl): 77-82.
45. Rabins PV, Harvis K, Koven S. High fatality rates of late-life depression associated with cardiovascular disease. *J Affect Dis* 1985; 9: 165-167.
46. Barefoot JC Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-1980.
47. Dreyfuss F, Dasberg H, Assael MI. The relationship of myocardial infarction to depressive illness. *Psychother Psychosom* 1969; 17: 73-81.
48. Appels A. Myocardial infarction and depression. A crossvalidation of Dreyfuss' findings. *Activitas Nervosa Superior* 1979; 21: 65-66.
49. Appels A, Pool J, Lubsen J y col. Psychological prodromata of myocardial infarction. *J Psychosom Res* 1979; 23: 415-421.

50. Appels A. The psychological setting of imminent myocardial infarction. *Activitas Nervosa Superior* 1982; (Suppl 3 Pt 1): 144-150.
51. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Causes of death in schizophrenia and manic-depression. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 239-242.
52. Martin RL, Cloniger CR, Guze SB y col. Mortality in a follow-up of 500 psychiatric outpatients, II: cause-specific mortality. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 58-66.
53. Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar manic-depressive patients. *J Affect Dis* 1986; 11: 227-234.
54. Brodie KH, Left MJ. Bipolar depression - A comparative study of patient characteristics. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1086-1090.
55. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Premature deaths in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 979-983.
56. Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Dis* 1994; 31: 91-96.
57. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Dis* 1987; 13: 287-292.
58. Bruhn J, Paredes A, Adsett A y col. Psychosocial predictors of sudden death in myocardial infarction. *J Psychosom Res* 1974; 18: 187-191.
59. Orth-Gomer K, Edwards ME, Erhardt L y col. Relation between ventricular arrhythmias and psychologic profile. *Acta Medica Scand* 1980; 207: 31-36.
60. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL y col. Biobehavioral variables and mortality of cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1992; 66: 59-62.
61. Hall RCW, Popkin MK, DeVaul RA y col. Physical illness presenting as psychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1315-1320.
62. Babigian HM, Odoroff CL. The mortality experience of a population with psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 470-480.
63. Innes G, Millar WM. Mortality among psychiatric patients. *Scot Med J* 1970; 15: 143-148.
64. Koranyi EK. Morbidity and rate of undiagnosed physical illnesses in a psychiatric clinic population. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 414-419.
65. Appels A. Mental precursors of myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 465-471.
66. Dalack DW, Roose SP. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl): 4-9.
67. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG y col. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* 1982; 44: 519-527.
68. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine. *JAMA* 1988; 259: 2863-2866.
69. Benowitz N. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Eng J Med* 1988; 319: 1318-1330.
70. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Eng J Med* 1986; 314: 271-275.
71. Winokur G, Black DW. Psychiatric and medical diagnoses as risk factors for mortality in psychiatric patients: a case-control study. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 208-211.
72. Black DW, Warrack G, Winokur G. The Iowa record-linkage study, III: excess mortality among patients with 'functional' disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 82-88.
73. Yates WR, Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affective Dis* 1987; 12: 129-134.
74. Kraepelin E. *Bodily Functions. En: Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh, Livingstone, 1921; 50-52.
75. Zuckerman M, Persky H, Curtis. Relationships among anxiety, depression, hostility, and autonomic variables. *J Nerv Ment Dis* 1968; 146: 481-487.
76. Siever L, Insel T, Uhde T. Noradrenergic challenges in the affective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 193-206.
77. Esier M, Turbott J, Schwarz R y col. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 295-300.
78. Guinjoan SM, Bernabó JL, Cardinal DP. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 299-302.
79. Guinjoan SM, Bonanni Rey RA, Cardinal DP. Correlation between skin potential response and psychopathology in patients with affective disorders. *Neuropsychobiology* 1995; 31: 24-30.
80. Guinjoan SM. *Correlatos neurovegetativos de los trastornos afectivos. Tesis de doctorado. Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina. Buenos Aires, 1995.*
81. Ghinjoan SM, Yannielli PC, Lococco J y col. Electrodermal response in nonglabrous skin of freely moving rats: mediation by the sympathetic nervous system and evaluation in an animal model of depression. *Neuropsychobiology* 1996; 33: 147-154.
82. Yeragani VK, Pohl R, Balon R y col. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1991; 37: 35-46.
83. Rechlin T. Decreased parameters of heart rate variation in amitriptyline treated patients: lower parameters in melancholic depression than in neurotic depression - a biological marker? *Biol Psychiatry* 1994; 36: 705-707.
84. Rechlin T, Weis M, Spitzer A y col. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Dis* 1994; 32: 271-275.
85. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE y col. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-564.
86. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. *En: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB (eds). The Heart and Cardiovascular System*. New York, Raven Press, 1986; 1343-1403.
87. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. *En: Zipes DP, Jalife J (eds). Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Saunders Co, 1990; 330-343.
88. Froese AP, Cassem NH, Hackett TP y col. Galvanic skin potential as a predictor of mental status, anxiety, depression and denial in acute coronary patients. *J Psychosom Res* 1975; 19: 1-9.
89. Guinjoan SM, Girotti LA, Navarrane G y col. Actividad nerviosa autonómica sobre el corazón en híper e hipotiroidismo. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (2): 149-157.
90. van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW y col. Heart rate variability. *Ann Int Med* 1993; 118: 436-447.
91. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr y col and the Multicenter Postinfarction Research Group. Heart rate variability: a variable predicting mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 178-193.
92. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Epidemiology, biology, and treatment*. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-592.
93. Guinjoan SM. Depression and cardiovascular disease: should screening of depression be recommended in general practice? Wendell Muncie Award presentation. The Maryland Psychiatric Society Scientific Meeting. Baltimore, Jan 18, 1997.
94. Stoudemire A. Somatothymia. Part I. *Psychosomatics* 1991; 32: 365-370.
95. Stoudemire A. Somatothymia. Part II. *Psychosomatics* 1991; 32: 371-381.

96. Ellison JM, Milofsky JE, Ely E. Fluoxetine-induced bradycardia and syncope in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 385-386.
97. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS y col. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-291.
98. Alderman CP, Moritz CK, Ben Tovim DI. Abnormal platelet aggregation associated with fluoxetine therapy. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1517-1519.
99. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV y col. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 273-275.
100. Acunzo RS. Taquicardias ventriculares polimorfas en pacientes con intervalo Q-TU largo. *En: Elizari MV (ed). Capítulos de Cardiología. Vol IV: Arritmias. Buenos Aires, Propulsora Literaria, 1996; 561-597.*
101. Janicak PG, Davis JM, Preskom SH y col. Treatment with antidepressants. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy (2nd ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1997; 307-311.*