

## **La depresion y el corazon. Una relation insoslayable**

AUGUSTO VICARIO<sup>1</sup>, FERNANDO E. TARAGANO<sup>2</sup>

### **RESUMEN**

**La depresion, entre otros trastornos psiquiatricos, se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular. A diferencia de otros factores de riesgo, su estudio se ha desdenado en forma no intencional. A pesar de ello, en la actualidad existe suficiente evidencia medica que considera a la depresion un "factor de riesgo independiente" para la enfermedad coronaria y el infarto de miocardio y un "indicador pronostico" negativo para enfermos cardiovasculares. Numerosos estudios han planteado la hipotesis de posibles nexos fisiopatologicos entre la "depresion" y la "enfermedad vascular". La disfuncion del eje hipotalamo-hipofiso-suprarrenal junto con una reactividad plaquetaria alterada incidirian en forma directa sobre el endotelio vascular, punto inicial del proceso arteriosclerotico responsable de los eventos clinicos y su recurrencia.** REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 411-416.

*Palabras clave* Depresion mayor - Infarto de miocardio - Factores de riesgo

### **INTRODUCCION**

Entre los desordenes afectivos, la depresion es una enfermedad frecuente y discapacitante que afecta tanto al individuo como a la sociedad. Aproximadamente el 15% de la poblacion sufre durante su vida un episodio depresivo mayor y este se asociara con una perdida de la productividad laboral, como tambien con una incidencia elevada de comorbilidades psiquiatricas (p. ej., ansiedad) y/o clinicas.

Los pacientes depresivos presentan una sensacion inexplicable de vacio y tristeza que lleva a angustia inmotivada, que hate consciente todo el cuerpo que normal y habitualmente no lo es. La inevitable necesidad de autoobservacion conduce al descubrimiento de sensaciones displacenteras, astenia, tension muscular y abdominal, sensacion de "ahogo" respiratorio, sintomas gastrointestinales y cardiovasculares, como palpitations, dolor precordial opresivo y taquicardia.

A pesar de la constelacion de sintomas somaticos, que motivan frecuentes consultas en la prac-

tica clinica, entre los medicos existe la tendencia a considerar la depresion una enfermedad no real o necesariamente no tan seria, por lo que se pierde la oportunidad de un tratamiento apropiado. Sin embargo, aparentemente los pacientes con depresion incrementan su riesgo de padecer eventos cardiovasculares.

En 1961, Kannel y colaboradores publicaron en *Archives of Internal Medicine* los primeros resultados del estudio Framingham e introdujeron el concepto de "factores de riesgo". (1) Durante las pasadas decadas, las intervenciones realizadas sobre estos factores lograron disminuir no solo la mortalidad por enfermedad cardiovascular a la mitad, sino tambien la atribuida a la patologia cerebrovascular en un 70%, (2-3) tanto los ataques isquemicos transitorios y el accidente cerebrovascular como los cuadros depresivos y los trastornos cognitivos (p. ej. demencias) secundarios a ellos.

Dos anos antes de la mencionada publicacion, 1959, en otra de la revista *JAMA* se daba cuenta de la relation entre patrones conductuales y coro-

---

<sup>1</sup> Medico cardiologo. Servicio de Cardiologia. Hospital Espaiol de Buenos Aires

<sup>2</sup> Medico psiquiatra. Servicio de Psiquiatria. Instituto Universitario CEMIC

Trabajo recibido para su publicacion: 07/2001. Aceptado: 03/2002

*Direction para separatas:* Dr. Augusto Vicario - E. Ravignani 2393, 2° piso, Dpto. "B" - (1425) Buenos Aires, Argentina - E-mail [avicario@cardioweb.net.ar](mailto:avicario@cardioweb.net.ar) - Telefax: 4775-6766

nariopatia. Sus autores, Friedman y Rosenman, (4) demostraban que los pacientes portadores de rasgos caracterológicos, como ambición de dominación, impaciencia, competitividad, agresividad y hostilidad, definidos como "personalidades tipo A", tenían mayor riesgo de complicaciones coronarias, diferenciándose de aquellos con un comportamiento opuesto o "personalidad tipo B".

A pesar de que los factores psicosociales se han desdenado de forma no intencional en la inclusión del riesgo, las ciencias de la conducta documentaron en las últimas décadas una fuerte asociación entre ellos y la patología cardiovascular, en un intento, en algunos casos, de establecer los mecanismos fisiopatológicos vinculantes. Es así que: 1) la depresión, 2) la ansiedad, 3) los factores de personalidad o rasgos del carácter, 4) el aislamiento social y 5) el estrés crónico de nuestra vida hoy se consideran en la patogénesis y en la expresión de la enfermedad coronaria. (5)

El nexo entre la depresión y la enfermedad cardíaca podría considerarse una "relación recíproca"; esto ubica a la depresión como "factor de riesgo" e "indicador pronóstico" de enfermedad vascular y a esta como causa de "depresión".

Las publicaciones científicas sobre el tema no solo asombran por sus hallazgos, sino también por su vertiginosa acumulación y la incorporación de complejos instrumentos le ha permitido a la ciencia "manipular la información" de sus resultados. En tal sentido, el contenido de todos los trabajos presentados alcanza un nivel de evidencia A. (6)

### LA DEPRESIÓN, UN FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El Departamento de Salud de los Estados Unidos, en su comunicación del año 1998, informó que el 66% de los pacientes que sufrieron un infarto de miocardio (IM) presentaban previamente algún grado de desorden mental, principalmente depresión o ansiedad. La depresión "mayor" prevaleció en el 20% de los casos, erfanto que el 27% presentó la forma *minor*, resultados estos en evidente contraste con la prevalencia en la población control (ajustado para edad y sexo) del 3% y el 5%, respectivamente. (7) Incluso más sorprenden los estudios realizados en el período posquirúrgico de pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario, en los que la incidencia de depresión alcanzó el 68%. (8)

Sin embargo, fue el *Johns Hopkins Precursors Study* el principal estudio que consideró la *depresión como un factor de riesgo con peso independiente para la enfermedad coronaria*. (9) Sobre 1.190 estudiantes de medicina de sexo masculino enrolados entre 1948 y 1964, y seguidos durante 40 años, se observó que la incidencia de depresión

no difería de la observada en la población general (12%); no obstante, este grupo de médicos presentó un riesgo relativo mayor para enfermedad coronaria (RR 2,12 IC 95%; 1,24-3,63) e IM (RR 2,12, IC 95%; 1,11-4,06). Pero tal vez más importante aun es que el riesgo persistió transcurridos 10 años del primer episodio depresivo (RR 2,1; IC 95%; 1,1-4,0) (Figura 1).

Un hecho interesante es que aun en ausencia de criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor la sola presencia de síntomas constituyentes del síndrome, como *disforia, tristeza o desesperanza* deben considerarse de riesgo; este último síntoma incluso se ha vinculado con muerte súbita.

Gullette y colaboradores han demostrado en trabajos previos al citado la aparición de isquemia silente en pacientes coronarios sometidos a estrés mental, fenómeno independiente de la edad, el tipo de IM o del deterioro de la función ventricular. En esta contribución original estudiaron 132 pacientes con enfermedad coronaria mediante monitoreo electrocardiográfico tipo Holter, con el que se obtuvieron más de 2.700 horas de registro. Cincuenta y ocho pacientes que experimentaron emociones negativas (tensión, frustración o tristeza) durante las actividades de la vida diaria presentaron mayores períodos de isquemia silente que aquellos inducidos por la actividad física, incluso a frecuencias cardíacas más bajas (10) (Figura 2).

Fisiopatológicamente, se ha planteado la hipótesis de que la mayor frecuencia de episodios isquémicos silentes en pacientes con depresión pareciera que se debe a un umbral más alto en las fibras dolorosas aferentes del corazón y/o a una respuesta alterada de las (3-endorfina, o bien a mecanismos neurohumorales que inducen la vasoconstricción coronaria, probablemente vinculados con la integridad endotelial. (11, 12)

Variable	Multivariable RR IC 95
IM-10 años	2.10 (1.10-4.00)
ECV	1.52 (0.92-2.51)
E. Coronaria	2.12 (1.24-3.63)
IM	2.12 (1.11-4.06)
Stroke	0.93 (0.33-2.65)

Fig. 1. Análisis multivariado de RRs e IC 95% asociados con depresión. Adaptado de Ford DE. Precursor Study. Johns Hopkins University. Arch Intern Med 1998; 158; 1422-1426.

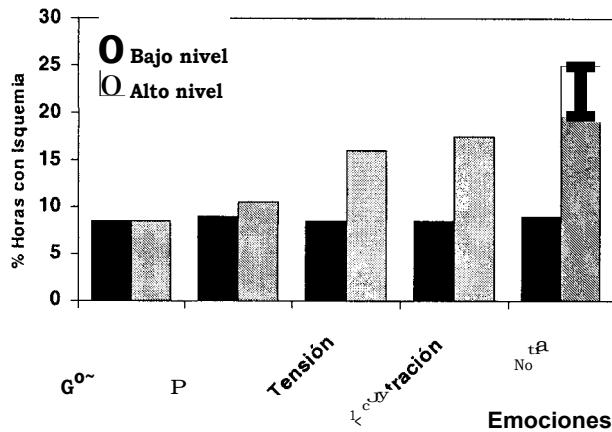


Fig. 2. Relation entre la isquemia de miocardio y las emociones negativas. Adaptado de Gulleto ECD y col. JAMA 1997; 277: 1521-1526.

Finalmente, por citar solo la bibliografía mas representativa, *The Baltimore cohort of the Epidemiologic Catchment Area Study* evaluó la posibilidad de padecer un IM en pacientes con historia previa de "disforia" (*odds ratio* (OR 2,07; IC 95%; 1,16-3,71) y en pacientes con un "episodio depresivo mayor" (OR 4,54; IC 95%; 1,65 -12,44), resultados independientes de los factores de riesgo coronario presentes. (13)

### LA DEPRESION, UN INDICADOR PRONOSTICO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No solo la depresion parece ser un factor de riesgo mas que deberiamos incorporar en la lista de los mencionados, sino que al igual que otros modifica el pronostico en aquellos pacientes que han padecido un infarto de miocardio o padecen isquemia de miocardio. Frasure-Smith y colaboradores, quienes desarrollan su actividad científica en Research Center, del Montreal Heart Institute, Quebec, Canada, evaluaron el impacto que la presencia de un cuadro depresivo tenia en la sobrevida de pacientes a los seis meses pos-IM. (14)

Se evaluaron 222 pacientes en la primera semana pos-IM mediante el cuestionario de Beck y se consideraron pacientes depresivos aquellos con un puntaje > 10. Seguidos durante seis meses, mostraron una mortalidad de causa cardiaca del 18% en comparacion con el 4% en los no depresivos (Beck < 10).

La signification estadística del fenomeno se incremento cuando el seguimiento se continuo hasta los 18 meses pos-IM, ya que se observó que la mortalidad alcanzaba el 58% en el grupo de pacientes con un puntaje de Beck > 10 y que a la vez presentaban una incidencia mayor de arrit-

mias ventriculares (15) (Figura 3). Estos resultados muestran que la depresion es un predictor independiente (*hazard ratio* HR 5,74; IC 95%, 4,61 a 6,87,  $p < 0,006$ ) y no modificado aun despues del analisis multivariado, ajustado para disfuncion VI (Killip-Kimbal) y el IM previo (HR 4,29; IC 95%, 3,14 a 5,44;  $p = 0,13$ ).

Datos publicados por los mismos autores en 1999 concluyen que la depresion hospitalaria pos-IM, tanto en hombres como en mujeres, es un indicador pronostico de mortalidad en relation directa con el puntaje obtenido por el cuestionario de Beck e independiente de la presencia de otros factores de riesgo pos-IM. (16)

Como conclusion, durante el Congreso Mundial de Psiquiatria, celebrado en Chicago en el mes de mayo de 2000, se presento el analisis multivariado de los predictores de mortalidad cardiaca a un ano pos-IM y mas ally de los conocidos (Fey VI < 36%, RR 3,7  $p < 0,001$  o IAM no-Q al evento RR 3,2  $p < 0,003$ ) la depresion con un puntaje de Beck > 9 mostro un RR de 3,1;  $p < 0,004$ . (17)

Mas llamativo ha resultado el hecho de que la depresion no solo es un indicador pronostico en pacientes con IM, sino tambien en aquellos que padecen angina inestable. (18)

Es sabido que la Fey VI < 45%, la enfermedad de tres vasos y los cambios ECG isquemicos, entre otros, son predictores importantes de eventos cardiacos mayores dentro del ano de un episodio de angina inestable. En este estudio de Lesperance y colaboradores, la depresion (Beck > 9) presento un RR de 6,73 veces;  $p < 0,001$ . En esta poblacion, las curvas de Kaplan-Meier mostraron en los pacientes deprimidos una sobrevida al ano disminuida (89%) *versus* los pacientes no deprimidos (97%). (18)

Como ya se menciono con respecto a la "disforia", una actitud "pesimista" aislada o en combinacion con otras conductas (fatiga, agotamiento) pueden predecir la reestenosis posangioplastia coronaria exitosa y una incidencia mayor para el desarrollo de angina o IM no fatal durante un periodo de 4 anos. (7) Estas emociones negativas, ademas, reducen la posibilidad de que el individuo retome los niveles ocupacionales previos, tenga poca adherencia a los tratamientos o no corrija otros factores, como el habito de fumar, la dieta o el ejercicio.

### PROBABLES MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS QUE VINCULAN EL CEREBRO CON EL CORAZON

A pesar de que una cantidad de trastornos conductuales ligados a ciertos habitos, como dieta inadecuada, fumar cigarrillos o sedentarismo, de presencia frecuente en los estados depresivos y

responsabilizados como explicación vinculante entre la depresión y los eventos cardiovasculares, existen otros mecanismos fisiopatológicos proaterogénicos que actuando en forma directa podrían encontrar una explicación razonable.

La hipótesis más estimulante pareciera que ubica a la desregulación del sistema hipotálamo-hipofiso-simpatoadrenal (HHS) como el protagonista. Cannon y Seyle documentaron, antes de 1940, que la actividad del HHS se incrementaba en respuesta a una variedad de estímulos físicos y psicológicos. Este eje de regulación integrado en múltiples niveles modularía la liberación de neurotransmisores que actuarían mediante el aumento del tono de las arterias coronarias, mediarían la falta de variabilidad en la frecuencia cardíaca (vFC), incrementarían la agregación plaquetaria y provocarían un *shear stress* intraluminal mayor. Por consecuencia, el resultado inexorable sería la disfunción endotelial, que de alguna manera explicaría por qué la depresión se convierte en un riesgo para el corazón.

El hipotálamo es la estación de relevamiento y nexo entre la información proveniente de la corteza prefrontal y la amígdala con el sistema simpático, por lo cual media el efecto entre el "estrés conductual" y el sistema nervioso autónomo (SNA).

Hoy conocemos que los pacientes con depresión presentan alteraciones neuroendocrinas y neuroanatómicas que modifican el comportamiento del eje en cuestión. La concentración elevada de factor liberador de corticotrofina (CRF) en el LCR y la síntesis y la liberación incrementada de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) produce niveles altos de corticoides circulantes y, por ende, un tenor circulante mayor de noradrenalina (NE) (19) con acción directa sobre el corazón (isquemia miocárdica, disminución en la variabilidad de la FC y arritmias cardíacas) y/o sobre los vasos (disfunción endotelial, agregación plaquetaria).

Existen en la actualidad numerosos trabajos que avalan, en cierto modo, la hipótesis expuesta. En 1987 se demostró que la disminución en la vFC era un índice pronóstico en el período pos-IM, que aumentaba 5,3 veces el RR de mortalidad. (20) Así, esto refleja el balance entre el tono del sistema simpático y del parasimpático. Diez años después, Carney y colaboradores comprobaron que la vFC en pacientes con IM era menor en aquellos que sufrían depresión que en los no deprimidos. (21) Una variación R-R < 55 msec sería un predictor independiente de mortalidad y entre el grupo de pacientes deprimidos el 26% se encontraba en estos valores. Más recientemente, otros investigadores han planteado la hipótesis de que el incremento de mortalidad en los pacientes depresivos

que sobreviven a un IM es secundario a disfunción del SNA y jerarquizan entonces el uso de los fármacos (3-bloqueantes). (22)

Esta hipótesis sobre el SNA podría ser avalada aun más por el seguimiento continuado hasta los 18 meses del estudio de Frasure-Smith antes citado. La autora observó que la mortalidad de los pacientes con un puntaje de Beck > 10 puntos era del 58% en aquellos que exhibían > 10 latidos ectópicos ventriculares por hora en el estudio Holter, en comparación con el 9% de los que presentaban < 10 lat/h (15) (Figura 3).

En la actualidad hay sobrada evidencia experimental y clínica sobre el papel desempeñado por las plaquetas en los síndromes coronarios agudos. Las plaquetas de los pacientes con depresión pareciera que expresan una densidad mayor de receptores  $\alpha_2$ -adrenergicos y serotoninérgicos (5HT<sub>2</sub>), al tiempo que existe en el plasma un incremento en la concentración de neuroreguladores (adrenalina y serotonina) que modificarían la reactividad plaquetaria. En este informe preliminar Musselmann y colaboradores demostraron mediante citometría de flujo que los pacientes con depresión exhiben un 41% de incremento en la activación plaquetaria basal y su respuesta es exagerada en comparación con los sujetos control normales. (23) Así, una expresión mayor de los receptores glucoproteicos IIb/IIIa (integrinas) y una secreción mayor de factor 4, (3-tromboglobulina y serotonina desde las plaquetas, exagerarían los fenómenos irreversibles de adhesión y agregación plaquetarias en este grupo de pacientes. (24)

Por último, estos mismos autores observaron que la activación plaquetaria se normaliza con el uso de paroxetina, un antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina. Sin embargo, el estudio no es completo en cuanto a identificar si el

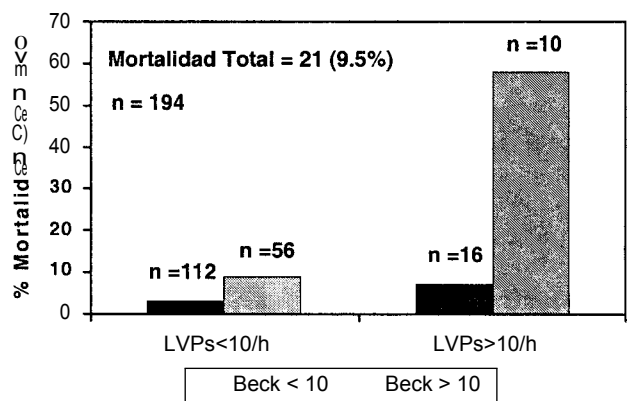


Fig. 3. Relación entre las EV y el puntaje de depresión (Beck Depression Inventory). Adaptado de Frasure-Smith y col. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.

agente causa un efecto directo sobre la función plaquetaria o indirecto por resolver el cuadro depresivo. (25)

Todos los mecanismos hipotéticos podrían actuar de consuno sobre el endotelio vascular y provocar su disfunción. Este órgano, *factotum biológico*, sintetiza y libera sustancias con efectos fisiológicos opuestos, que en condiciones normales mantiene los vasos en estado de dilatación. Los estados psicoafectivos alterados, al igual que los conocidos factores de riesgo, podrían incrementar el estrés oxidativo que produce la disfunción del endotelio, con prevalencia de las sustancias vasoconstrictoras (angiotensina, tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina) sobre las vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina); este es el primer estadio de la arteriosclerosis antes de que las lesiones anatómicas sean evidentes. (26)

Al respecto existen estudios experimentales que demuestran la incidencia de los factores psicosociales sobre la función del endotelio. El *monocynolagus*, el cual comporta hábitos de organización y expresión psicosociales similares al ser humano y capaz de desarrollar arteriosclerosis, se convierte en un modelo con posibilidad de extrapolar resultados. Posterior a una dieta rica en colesterol durante 36 meses, la vasodilatación mediada por el endotelio en las arterias femorales de estos animales se mostró alterada solamente en el grupo experimental que recibió además una carga importante de "estrés psicosocial". Sin embargo, cuando se eliminó el estresor psicológico, la respuesta endotelial a la acetilcolina se normalizó.

Esta reversibilidad da cuenta de la importancia que podría tener el papel de determinadas intervenciones en la recuperación de la función endotelial. (27)

## CONCLUSIONES

La tristeza, la desesperanza, el desaliento y el miedo, motores de las obsesiones y las fobias, son síntomas característicos aunque no exclusivos de la depresión y un motivo de consulta frecuente en los consultorios clínicos por la gran constelación de síntomas somáticos que producen. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad se soslayan. El paciente depresivo es más "vulnerable" a los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares y al empeoramiento de su pronóstico. Lo expuesto muestra, con claras evidencias, la relación existente entre el cerebro y el corazón y muestra a la depresión como un factor de riesgo con peso independiente.

Si bien es obligatorio el desarrollo de más estudios clínicos y epidemiológicos (que incluyan todos los grupos sociales, edades y sexos), no debe-

mos olvidar que solo el tiempo y una investigación científica prolija permitieran comprobar otras verdades que *a priori* parecen equivocadas. La paradoja científica es un hecho común.

La enfermedad arterial pasa largos periodos asintomáticos antes de que se expresen las manifestaciones clínicas; incluso la mitad de los pacientes que la padecen morirán sin presentar nunca un síntoma. Es lógico pues pensar en la tarea inmediata de extremar los métodos diagnósticos que detecten precozmente los síntomas depresivos, de forma tal que se incluya la terapia antidepressiva, como tratamiento del trastorno afectivo, y así prevenir y mejorar el pronóstico de la patología cardiovascular. En tal sentido ya existen en curso estudios cuyos informes preliminares avalan el uso de los antidepressivos en pacientes con enfermedad depresiva que cursan el periodo pos-IM, con disminución del impacto negativo que esta genera. (28)

## SUMMARY

### DEPRESSION AND THE HEART: AN UNAVOIDABLE RELATIONSHIP

**An important relationship between depression and cardiovascular disease was described. Unintentionally, this psychiatric disorder was not originally included in the risk factors "cluster". However, there is a growing body of medical evidence suggesting that depression is an independent risk factor for the coronary artery disease and myocardial infarction; moreover it has negative impact in the prognosis of patients with cardiovascular disease. Many studies explain the pathophysiological links between depression and vascular disease. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction together with abnormal platelet reactivity produce direct injury on the vascular endothelium, the first step to atherosclerosis process and its clinical consequences.**

**Key words** *Major Depression - Myocardial Infarction - Risk Factors*

## BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A y col. Factors of risk in the development of coronary heart disease- six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
2. Morbidity and mortality: 1996 chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1996.
3. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1990-1995. Vol 2 Mortality. Part A. Washington, DC. Government Printing Office, 1990-1995.

4. Friedman M, Rosenman RH. Association of a specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular finding. *JAMA* 1959; *169*: 1286-1295.
5. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; *99*: 2192-2217.
6. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en cardiología. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. Buenos Aires. Argentina: GEDIC; 2000. pp XXIV-XXVIII.
7. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institutes of Health. Report of the Task Force Behavioral Research in Cardiovascular, Lung, and Blood Health and Disease, February 1998.
8. Peterson JC, Williams-Russo PG, Charlson ME y col. Longitudinal course of new onset depression after cardiac bypass surgery. *En: Programs and abstract of the 10<sup>th</sup> Annual International Conference on Mental Health Problems in the General Health Care Sector*, National Institute of Mental Health; July 15-16, 1996; Bethesda.
9. Ford DE, Mead LA, Chang PP y col. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men. The Precursors Study. *Arch Intern Med* 1998; *158*: 1422-1426.
10. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M y col. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997; *277*: 1521-1526.
11. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS y col. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; *325*: 1551-1556.
12. Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G y col. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; *76*: 125-130.
13. Pratt LA, Ford DE, Crum RM y col. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; *94*: 3123-3129.
14. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; *270*: 1819-1825.
15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; *91*: 999-1005.
16. Frasure-Smith N, Lesperance F, Juneau M y col. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999; *61*: 26-37.
17. Frasure-Smith N. 151<sup>st</sup> International Congress of the American Psychiatric Association (APA). Chicago, May 2000.
18. Lesperance F, Frasure-Smith N, Juneau M y col. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000; *160*: 1354-1360.
19. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; *55*: 580-592.
20. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; *59*: 256-262.
21. 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.
22. Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O y col. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; *141*: 765-771.
23. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK y col. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; *153*: 1313-1317.
24. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG y col. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; *42*: 290-295.
25. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A y col. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2000; *57*: 875-882.
26. Taragano EF, Vicario A, Boskis B y col. Fisiopatología vascular de los trastornos neuropsiquiátricos. Buenos Aires, Argentina: Edi-Ser; 2000. Caps. 1-3.
27. Williams JK, Kaplan JR, Manuck SB. Effects of psychosocial stress on endothelium-mediated dilation of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1993; *92*: 1819-1823.
28. Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N y col. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (The SADHAT trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1999; *137*: 1100-1106.