

ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLE

Recibido: 27/01/2021. Aceptado: 02/03/2021

ANÁLISIS DE LAS RELACIONES ENTRE DEPRESIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A REVIEW OF THE LITERATURE

Paula García Hernández², Luis Pintor Pérez^{1,2}

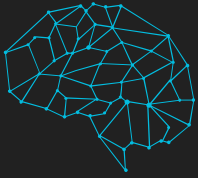
1. Sección de Psiquiatría de Consulta y Enlace. Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico de Barcelona.

2. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

Correspondencia: Paula García Hernández. Estudiante. 6º Curso Grado de Medicina. UB. C/Blanquerna nº3 1º
Correo: paulagh1997@gmail.com

Declaración de Conflicto de intereses:

1. Estudio no financiado.
2. El autor 1 (García Hernández, Paula) ha llevado a cabo la búsqueda y recopilación de los artículos que se incluyen en el estudio. El autor 2 (Pintor, Luis) ha revisado y supervisado la selección de los estudios. Los autores 1 y 2 escribieron el protocolo y el diseño del estudio. El autor 1 redactó y sintetizó la información de los estudios, con la supervisión y revisión continuada del autor 2. El autor 1 y 2 han obtenido las conclusiones que se incluyen en el trabajo de revisión.
3. Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses



RESUMEN

A simple vista, la relación entre las emociones y el corazón está ampliamente extendida. Por ello, en las últimas décadas la medicina ha decidido ahondar en los mecanismos fisiopatológicos que realmente subyacen entre ambos sistemas para así relacionar ciertos estados afectivos y el sistema cardiovascular. Esto ha permitido descubrir cómo la presencia de depresión puede influir directamente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares tales como el infarto, a través de la desregulación de ejes como el hipotálamico-hipofisario-adrenal o la serotonina. A su vez, la depresión también puede empeorar el pronóstico de pacientes que ya presentan enfermedad cardiovascular, a través de mecanismos más conductuales y del estilo de vida que presentan dichos pacientes. Estos hallazgos, no solo permiten identificar pacientes de riesgo, sino que a su vez representan una diana para la implantación de medidas de prevención secundaria, como terapias farmacológicas y cognitivo-conductuales, permitiendo así mejorar el pronóstico de los pacientes cardiológicos y de la misma depresión.

Palabras clave: Depresión; Enfermedad Cardiovascular; Fisiopatología; Factor de riesgo.

ABSTRACT

At first glance, the relationship between emotions and the heart is widely extended. For this reason, in recent decades medicine has decided to delve into the pathophysiological mechanisms that really underlie between both systems in order to relate certain affective states and the cardiovascular system. This has made it possible to discover how the presence of depression can directly influence the development of cardiovascular diseases such as heart attack, through the dysregulation of axes such as the hypothalamic-pituitary-adrenal or serotonin. In turn, depression can also worsen the prognosis of patients who already have cardiovascular disease, through behavioral mechanisms and the lifestyle that these patients present. These findings not only allow the identification of patients at risk, but also represent a target for the implementation of secondary prevention measures, such as pharmacological and cognitive-behavioral therapies, thus allowing to improve the prognosis of cardiological patients and of the same depression.

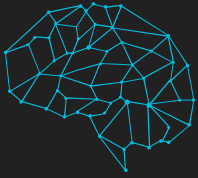
Keywords: Depression; Cardiovascular Disease; Physiopathology; Risk-factor.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de nuestra historia, la cultura y el pensamiento común siempre han reflejado la costumbre de asociar todo aquello que sentimos con el corazón. Este hábito extendido, no es sino un ejemplo de cómo el ser humano, de una forma o de otra, y sin ser plenamente conscientes de nuestra compleja maquinaria interior, tiende a identificar sus emociones en el corazón, lejos del verdadero control de mando como es el cerebro. Sin embargo, esta tendencia no se fundamenta en vano, pues a menudo nuestras sensaciones se reflejan en cambios perceptibles, como son ligeras alteraciones en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca. Por tanto, no cuesta pensar que no solo emociones puntuales, sino ya rasgos de personalidad más estables y actitudes propias, puedan ir estableciendo un efecto permanente sobre el corazón. Así pues, parece razonable preguntarse la posibilidad y la consecuente magnitud de esta relación... ¿Están realmente el cerebro y el corazón conectados de alguna forma que todavía no alcanzamos a comprender?

Si nos remontamos al 1628, William Harvey, que definió lo que ahora tan ampliamente conocemos como el sistema circulatorio, ya inquirió que el cerebro y el corazón se influenciaban y modulaban entrelazados, afirmando que *- cada afecto de la mente que se atiende con dolor o placer, esperanza o miedo, es la causa de una agitación cuya influencia se extiende al corazón -*. Sin embargo, cientos de años han pasado hasta que esta potencial y sugerente propuesta haya sido por fin objeto de estudio en la ciencia actual. Quizás, este creciente interés haya sido motivado por el preocupante aumento en la incidencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) a nivel global, siendo la principal causa de mortalidad en países desarrollados. Ello, se ha visto reflejado en una búsqueda incesante de causas y factores de riesgo que predispongan a desarrollar una ECV, para así poder implementar diferentes estrategias de prevención en la población.

Actualmente sabemos que factores como el tabaco, la diabetes, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, están presentes en la historia clínica de la mayoría de los pacientes



que acuden a nuestros hospitales al presentar una ECV. No obstante, dichos factores no alcanzan a explicar la totalidad de la carga que las ECV suponen para la población de países industrializados. Este hecho, junto con la existencia de pacientes que no presentan los factores previamente mencionados, y sin embargo sufren eventos cardiovasculares graves, hace pensar que existen otros factores, que suponen un reto asistencial al presentar más dificultad a la hora de ser definidos e identificados, y así poder establecer estrategias de prevención y tratamiento.

Algunas corrientes de investigación actuales están centrando su interés en identificar factores, de carácter psicosocial, con el objetivo de descubrir su implicación en el inicio o desarrollo de la ECV. De todos los factores psicosociales estudiados hasta la fecha, el que parece más relevante y prevalente es la depresión. (Everson. 2005).

METODOLOGÍA

En la presente revisión los estudios se identificaron mediante la búsqueda en bases de datos públicas online (*Medline database*) y revistas de publicación online (*The Lancet*, *JAMA*), con especial interés en las revistas de las dos especialidades involucradas (*Circulation*, *American Heart Journal*, *American Journal of Psychiatry*). También se escanearon listas de referencias de artículos. No se aplicaron límites de idioma y se tradujeron artículos extranjeros. Por un lado se realizó una búsqueda de los primeros materiales publicados en 1930, y por otro lado una más limitada a la literatura actualizada desde el 1990 hasta la actualidad. La última búsqueda se realizó el 20 de agosto de 2020.

Los estudios elegibles para la inclusión fueron estudios observacionales (cohortes), revisiones sistemáticas y metanálisis. Los estudios debían utilizar medidas objetivas para la evaluación psicológica de los pacientes (escalas, cuestionarios), que pudieran ser aplicadas en la práctica clínica diaria. Los periodos de seguimiento de las cohortes debían ser no inferiores a 6 meses, y la muestra de dichas cohortes debían ser de al menos >200 pacientes. Se seleccionaron 30 estudios, y de éstos finalmente 22 fueron incluidos.

RESULTADOS

RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y DEBUT DE UN EVENTO CARDÍACO

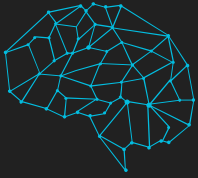
Los primeros reportes que informaron de una posible asociación significativa entre la depresión y la mortalidad

derivada de ECV aparecieron en la década de 1930. Estos estudios, estaban basados en población psiquiátrica, en la cual observaron un aumento de la incidencia de la mortalidad relacionada con la ECV en comparación a otros pacientes no psiquiátricos. (Everson. 2005).

Poco a poco, surgieron diferentes estudios que se fueron enfocando en esta dirección. En la década de 1990 se realizó un estudio que buscó estudiar esta posible relación mediante el seguimiento de una cohorte de 2.832 adultos americanos de entre 45 y 77 años durante 12 años (Anda. 1993). La muestra, sin antecedentes de ECV, fue evaluada mediante una escala de bienestar general, con el objetivo de definir diferentes rasgos deprimidos y la desesperanza. Los resultados, objetivaron una relación entre la existencia de un afecto deprimido y una cardiopatía isquémica (CI) mortal. A su vez, el afecto deprimido y la desesperanza también se asociaron con un mayor riesgo de CI no fatal. Estos datos, evidenciaron pues una posible implicación tanto de un afecto deprimido y de la desesperanza en la aparición de CI mortal y no mortal. (Anda. 1993).

Con el tiempo, se fueron llevando a cabo trabajos de síntesis de los diferentes estudios que se realizaban y que mostraban datos significativos. Un metanálisis publicado en 2002, recogió diferentes estudios de cohortes publicados en *MEDLINE* y *PSYCHINFO* que habían examinado la depresión y el riesgo cardiovascular. Tras combinar las estimaciones del riesgo de ECV de los 11 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, se objetivó que la depresión se asociaba a un aumento significativo del riesgo de ECV, 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. Asimismo, se observó que, dentro del espectro depresivo, la depresión establecida y diagnosticada clínicamente era un predictor más potente (RR=2,69), que los síntomas depresivos aislados (RR=1,49). (Ruglies. 2002).

Otros metanálisis llevados a cabo más recientemente también concuerdan con estos datos, como por ejemplo el realizado en 2014, en el que un grupo de autores recogieron y estudiaron una serie de estudios prospectivos publicados en PubMed, Embase y Web of Science, con el objetivo de analizar el riesgo de depresión y ECV. De los 31 estudios recogidos, 29 mostraron una relación estadísticamente significativa entre la depresión y el riesgo de ECV; siendo el RR combinado de 1,30 (IC 95% 1,22-1,40. $P < 0,0001$), y con importante heterogeneidad entre ellos. (Yong, 2014).



Yendo más allá, otros estudios han ido centrándose en la diferenciación de los diferentes grados del espectro depresivo, para establecer diferentes estimaciones del riesgo según éstos. En el 2005, se publicó un interesante estudio, el *MRFIT* (Multiple Risk Factor Intervention trial), que realizó un seguimiento de 6 años a 12.866 hombres sin antecedentes de ECV con factores de riesgo conocidos con el objetivo de analizar en que grado los síntomas depresivos que presentasen pudieran asociarse a un incremento de su mortalidad cardiovascular. Para ello se les interrogó por la existencia de síntomas depresivos mediante la escala CES-D, y, aquellos que sobrevivieron al estudio, fueron seguidos otros 18 años. A la finalización del estudio, se objetivó que los síntomas depresivos de más gravedad se asociaban a un riesgo significativamente mayor de mortalidad por ECV (cociente de riesgo [CR] = 1,21), pero no de mortalidad por otras causas. La importancia de dichos resultados fue la evidencia de que la reducción de la gravedad de los síntomas depresivos, podría tener por sí misma un impacto relevante en la mortalidad cardiovascular a largo plazo. (Grumps. 2005).

Finalmente, hay investigaciones que han decidieron ir más allá y analizar datos de muestras de diferentes países. Una de éstas fue la que se llevó a cabo en el 2004, el llamado estudio INTERHEART, que incluyó 24.767 casos y controles recogidos de diferentes centros en hasta 52 países con el objetivo de analizar la relación de diferentes factores psicosociales, como la presencia de depresión, así como el estrés en el hogar o trabajo o antecedentes personales traumáticos, como riesgo para desarrollar una ECV. De manera independiente, dichos factores psicosociales se relacionaron con un 32,5% de los infartos (mayor que los causados por hipertensión arterial [17,9%] o la obesidad [20%]), teniendo la depresión un papel importante, siendo más frecuente en los casos que los controles (24% vs 17%). (Rosegreen. 2004).

EFFECTO SUMATORIO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA

Curiosamente, la relación que se establece entre la ECV y la depresión también puede tener lugar de forma inversa, es decir, en aquellos pacientes que han sufrido un evento cardíaco, la depresión puede llegar a ser hasta 3 veces más frecuente que en la población general (15), y hasta puede influir en la mortalidad y el pronóstico de estos pacientes (Frasure-Smith. 1993)(Frasure-Smith. 1995). Ante ello se han llevado a cabo investigaciones con el fin de estudiar la rela-

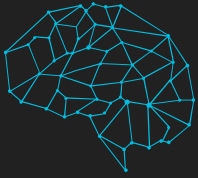
ción entre el presentar una puntuación alta en cuestionarios de depresión severa, y el pronóstico a largo plazo en pacientes con enfermedad coronaria previa. De entre los diferentes estudios llevados a cabo con esta intención, se destacan los realizados por Frasure-Smith et al en los años 1993 y 1995, que analizaron el pronóstico al cabo de diferentes periodos de tiempo. En el primer estudio que plantearon, se quiso determinar el impacto independiente de la depresión en la mortalidad cardíaca al cabo de 6 meses de sufrir un infarto de miocardio (IAM). Utilizando una versión modificada del test del *National Institute of Mental Health Diagnostic* (DIS) para la evaluación de síntomas de depresión mayor, se evaluó a una muestra de 222 pacientes que sobrevivieron a un infarto y se les hizo un seguimiento de 6 meses. Al final del estudio, 12 pacientes habían muerto, todos ellos de causa cardíaca. Utilizando la regresión de Cox, se pudo observar como la depresión fue un predictor significativo de la mortalidad en dichos casos (CR= 5.74; IC 95%, 4.61-6.87; p =.0006). (Frasure-Smith. 1993).

Unos años más tarde, los mismos autores decidieron ir más allá e investigar el impacto que la depresión podría significar al cabo de 18 meses. Con el mismo tamaño muestral, utilizaron el cuestionario DIS para la evaluación de los síntomas depresivos y el score de *Beck Depression Inventory* (BDI) para medir la severidad de la depresión. Al cabo de 18 meses, se sucedieron 21 muertes, 19 de ellas de causa cardíaca. 7 de estas muertes se dieron en pacientes con criterios DIS de depresión, y 12 de los pacientes habían presentado un score BDI elevado (≥ 10). Los análisis de regresión logística múltiple mostraron que tanto el DIS (OR 3,64; IC del 95%, 1,32-10,05; p = 0,012) como las puntuaciones BDI elevadas (OR 7,82; IC del 95%, 2,42-25,26; P = 0,0002) se relacionaron significativamente con la mortalidad cardíaca a los 18 meses. (Frasure-Smith. 1995).

FISIOPATOLOGÍA DE LA INTERRELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y CARDIOPATÍA

Ante las dos relaciones que acabamos de comentar, se deja entrever la posibilidad de un potencial nexo entre cerebro y corazón cuya importancia, más allá de la significancia poética y emotiva, es que podría erigirse como una diana terapéutica a descubrir, con el objetivo de prevenir ambas enfermedades relacionadas.

Centrándonos en la conexión descendiente desde el sistema nervioso hacia el corazón y sus coronarias, los últimos



avances en el campo de la psiquiatría biológica, han descubierto recientemente la existencia de ciertas alteraciones neuroquímicas y neuroendocrinas que se dan en la depresión, y que parecen contribuir al aumento de la vulnerabilidad de los pacientes deprimidos a sufrir ECV. (van der Kooy, 2007).

Por un lado, es ampliamente conocido el rol que el sistema endocrino juega en la homeostasis del cuerpo y como es capaz de responder a los diferentes estímulos a los que nos enfrentamos diariamente. Entre los sistemas implicados, destaca el papel del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). El HPA se encarga de la secreción de diferentes hormonas, entre ellas el cortisol. El cortisol a su vez, actúa sobre diferentes niveles del cuerpo humano, incluyendo la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa. Por tanto, de la alteración de los niveles de cortisol se pueden derivar alteraciones y fenómenos como la redistribución de la grasa corporal (obesidad), hipertensión, o la aparición de diabetes. De todo ello, ha ido surgiendo la idea de que una secreción anormal de cortisol como resultado de fluctuaciones y alteraciones en el eje HPA puede constituir un indicador de riesgo para el desarrollo de enfermedades, entre ellas la ECV.

Algunos autores han ahondado en estas especulaciones, resultando en algunos estudios interesantes, como el llevado a cabo por Rosmond et al. en el año 2000 (Rosmond, 2000). Dicho estudio tomó una muestra de 284 pacientes, a los que realizó un seguimiento de sus niveles de cortisol diurnos, así como los resultantes de la realización periódica de test de supresión con Dexametasona, a la vez que estudió diversos parámetros antropométricos y metabólicos en dichos pacientes. Los resultados mostraron dos patrones de secreción de cortisol; uno fisiológico de alto valor de cortisol matutino (19.8 nmol L⁻¹), y una respuesta normal a la dexametasona ($r = 0.70$, $P < 0.001$), y otro patrón de secreción alterado, caracterizado por un bajo valor de cortisol matutino (10.1 nmol L⁻¹), sin apenas supresión por la dexametasona ($r = -0.70$, $P < 0.001$) y con escasa variabilidad. Los factores de riesgo tendieron a agruparse en grupos, lo cual tampoco se modificó significativamente cuando se tuvo en cuenta una función normal del eje HPA. Sin embargo, cuando se incluyó una función patológica del eje HPA, surgió una imagen completamente diferente, pues todos los factores de riesgo mostraron intercorrelaciones, sugiriendo que un eje de HPA mal regulado está estrechamente asociado con los otros factores de riesgo medidos. Aunque la evidencia epidemiológica por se resultó insuficiente para establecer una relación de causalidad, estos

hallazgos proporcionaron evidencias de que la función del eje HPA puede estar involucrado en el desarrollo de factores de riesgo ampliamente descritos para la ECV.

Las anomalías en la función serotoninérgica pueden ser otro mecanismo por el cual los estados emocionales negativos podrían influir y participar en procesos de aterogénesis necesarios para el desarrollo de la ECV. (Everson, 2005) (van der Kooy, 2007).

La serotonina, es un neurotransmisor esencial en la regulación tanto del estado de ánimo y de las emociones. En la depresión, ha sido ampliamente descrita la disfunción serotoninérgica que se da en el sistema nervioso central. Por otro lado, la serotonina también actúa a nivel periférico, pues dicha molécula tiene propiedades vasoactivas, y participa en los procesos de formación de trombos. La serotonina se encuentra contenida en las plaquetas, uno de sus principales reservorios, de donde es secretada cuando se da una lesión vascular. En aquellos pacientes con ECV, las plaquetas activadas en la interfaz de una lesión de la pared vascular, aceleran la formación local de trombina y liberan una variedad de productos endógenos de sus gránulos de almacenamiento, entre los cuales se encuentra la serotonina, además de otros factores como el factor de plaquetas-4 (PF4) o la tromboglobulina (TG). La serotonina liberada por plaquetas induce la agregación y la vasoconstricción mediada por los receptores 5-HT₂. Esta vasoconstricción, es más marcada todavía en aquellos pacientes en los que los mecanismos de regulación de las células endoteliales que inducen la relajación vascular, están alterados, como e. los pacientes con ECV. (Laghrissi-Thode, 1997).

Siendo pues la serotonina una molécula implicada en ambos procesos, se ha investigado como la desregulación de sus niveles en los pacientes deprimidos, puede influir en sus funciones periféricas y en la contribución del desarrollo de ECV. (Everson, 2005).

Algunos estudios han encontrado evidencias de que, en aquellos pacientes deprimidos, los niveles de actividad y agregación son mayores. Un ejemplo es el estudio de F. Laghrissi-Thode et al., en 1997, que midió las moléculas propias de la activación plaquetaria, FP4 y 13-TG, tanto en sujetos normales, en pacientes con ECV no deprimidos, y en pacientes con ECV y depresión diagnosticada. Los resultados se muestran en la tabla a continuación. (Laghrissi-Thode, 1997). (Tabla 1).

Si nos preguntamos por la relación inversa, es decir, como después de sufrir un evento cardíaco, la depresión que se

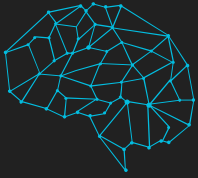


Tabla 1.

Parámetros	Control	Pacientes ECV+	Pacientes ECV+ y depresión
PF4	(6.5+- 1.2 IU / mL)	(9.5 +- 4.2IU / mL)	(72+-23 UI / mL)
13-TG	(32,1 +-5,6 UI / ml)	(42,3 +- 11.8 UI / ml)	(127,1 +- 45,6 UI / ml)

sucede en algunos pacientes puede influir en el propio pronóstico de la enfermedad cardíaca, se plantean dos posibles relaciones (Strik. 2001).

Desde un punto de vista conductual, los pacientes que presentan una depresión después de un evento cardíaco, tienen menos probabilidad de cumplir con la terapia y los cambios en el estilo de vida que se les recomienda, que son uno de los pilares esenciales para reducir el riesgo de posteriores eventos. Por tanto, ello podría explicar porque la depresión en si misma implicaría un peor pronóstico a largo plazo. (Strik. 2001) (Ziegelstein. 2000).

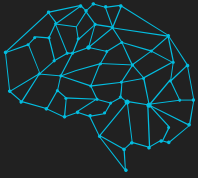
Para comprobar dicha teoría y la adherencia de los pacientes con depresión a las recomendaciones posteriores a un IAM, Ziegelstein et al., llevaron a cabo un estudio en el año 2000 donde entrevistaron durante 18 meses a 698 pacientes ingresados con un diagnóstico de IAM, y los evaluaron psicológicamente, utilizando la escala BDI y la entrevista clínica estructurada para trastornos del DSM (SCID). Las comparaciones por pares de seguimiento encontraron que los pacientes con síntomas de depresión al menos leve a moderada tenían una adherencia significativamente menor que aquellos con un BDI de menos de 10 a la hora de seguir una dieta baja en grasas y colesterol, hacer ejercicio regularmente, reducir el estrés y aumentar el apoyo social. La puntuación total (suma de cada una de las categorías individuales) para los 7 comportamientos de adherencia recomendados a todos los pacientes fue significativamente menor en aquellos con un score BDI de 10 o más en comparación con aquellos con un score BDI de menos de 10 (23.0 ± 5.3 vs 26.1 ± 5.3). (Ziegelstein. 2000).

Desde un punto de vista más biológico, se ha planteado que la alteración de los ejes de regulación mencionados anteriormente también pueda contribuir a empeorar el pronóstico de los pacientes con ECV.

Después de un infarto, se conoce el papel que las citocinas inflamatorias tienen en el exceso de daño en el miocardio durante las fases agudas, aunque también se postula que algunas pueden influir de forma positiva y llevar acciones

protectoras sobre el miocardio (TNF α). Así pues, la respuesta inmunitaria tiene también un papel importante en el pronóstico de estos pacientes. Aunque no hay estudios que confirmen en papel que estos procesos inflamatorios pueden jugar en el pronóstico cardiovascular, si que hay evidencia que, en modelos de estrés crónico, la infiltración de células inflamatorias y la señalización de vías inflamatorias, con activación de receptores Toll-like 4 y la vía de NF κ B, están más elevados. Además, en estos modelos también se ha encontrado una mayor infiltración macrofágica y una mayor vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas. (Wang Rong-ping, 2011) (Headrick, 2017) A través de modelos animales, estos cambios se han visto que conllevan un incremento en la mortalidad cardíaca, un peor remodelamiento del ventrículo y mayo fibrosis perivascular. (Roth, 2015).

Estudios recientes han descubierto que, a nivel cardíaco, algunos pacientes deprimidos con ECV conocida, presentan una frecuencia cardíaca (FC) disminuida, en comparación con otros pacientes con ECV no deprimidos. (van der Kooy, 2007) (Carney. 2001) (Lichtman. 2008) Con el propósito de ahondar en esta relación, Carney et al. (Carney. 2001) llevaron a cabo un estudio con una muestra de pacientes post-IAM, previamente seleccionados para otro ensayo clínico llamado ENRICHD (ENRICHD, 2003) a los cuales se les analizó un FC para compararla con otra muestra de pacientes no deprimidos. Se analizaron 4 índices de FC: FC ultrabaja (ULF) que refleja las variaciones circadianas y otras variaciones a largo plazo en el ritmo cardíaco; potencia de muy baja frecuencia (VLF) que, además de las entradas simpáticas y parasimpáticas, puede verse influenciada por los sistemas termorregulador, vasomotor periférico y renina; potencia de baja frecuencia (LF) que refleja el tono simpático y parasimpático y está fuertemente asociado con la regulación de la presión arterial; y potencia de alta frecuencia (HF) que se modula por la respiración y, en personas médicamente sanas, refleja principalmente el tono vagal. Todos ellos mostraron una menor variabilidad en pacientes post-IAM con depresión que en pacientes post-IAM sin depresión, sin diferencias en



la frecuencia cardíaca entre pacientes con depresión mayor versus depresión menor. (Carney, 2001).

Estos últimos datos concuerdan con otros estudios que han demostrado que de base aquellos pacientes con un trastorno depresivo mayor, su actividad vagal es más baja. (Stapelberg, 2012).

La importancia de esta disfunción vagal radica la implicación directa que tiene este sistema autonómico en las respuestas a la isquemia intrínsecas del miocardio. La acetilcolina, el transmisor implicado en este sistema, se sabe que juega un rol fundamental en la activación vagal a la hora de proteger el miocardio de lesiones vasculares y por tanto ante situaciones de isquemia, mediante la señalización a través de la generación de especies reactivas de oxígeno y la actividad del canal de potasio regulado por ATP, así como mediante el óxido nítrico (Headrick, 2017). Numerosos estudios han demostrado que en pacientes que han sufrido un IAM, la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un factor pronóstico directo de su enfermedad, teniendo un papel fundamental en la limitación de la arritmogénesis que a menudo se genera después de un IAM. (Kleiger, 1987). Estudios posteriores confirmaron que una buena estimulación vagal reducía el riesgo de daño isquémico y de infarto, mejorando así la inflamación y los procesos de remodelación propios de un miocardio post-infartado, resaltando los potenciales beneficios de introducir como terapia adyuvante en este perfil de pacientes una estimulación vagal para mejorar sus resultados a largo plazo. (Katare, 2009). Además, se ha visto que estos efectos protectores del sistema vagal no solo se limitan a las células miocárdicas, sino que también se extienden al endotelio coronario, reduciendo la inflamación vascular. (Zhao, 2013).

Actualmente, las diversas investigaciones que se siguen llevando a cabo intentan ahondar cada vez más en mecanismos más profundos moleculares para poder asentar las bases que expliquen la reducción de la tolerancia a la isquemia miocárdica en los pacientes con depresión. Datos recientes (Headrick, 2017), han revelado la posible implicación de moléculas pro y antiapoptóticas y la expresión de Bcl-2. A través de modelos animales, se ha descubierto que aquellos modelos que están deprimidos inducen un incremento de Bax y Bcl-2 en sus células miocárdicas, moléculas que modulan el sistema de apoptosis dependiente de Caspasa-3, así como cambios en la respiración mitocondrial y la permeabilidad de membrana. No obstante, sigue siendo desconocido el

mecanismo posterior que acaba produciendo el verdadero daño miocárdico (Headrick, 2017).

Si que hay evidencia de que los niveles de antioxidantes miocárdicos están suprimidos, y que en aquellas células sujetas a estrés crónico la señalización de receptores como el Toll-like 4 y la señalización de NFκB se regulan al alza, mientras que la señalización cardioprotectora de NOS y Akt sólo se modifica por estrés crónico en aquellos miocardios de modelos animales hipertensos. (Ledvényiová-Farkašová, 2015).

Todos estos resultados evidencian la necesidad de trabajos adicionales que ahonden en estas vías de señalización, a través de una gama más amplia de modelos, para poder aclarar la base fisiopatológica de la tolerancia al infarto intrínsecamente alterada en la depresión.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS HALLAZGOS DE UNA FISIOPATOLOGÍA COMÚN ENTRE CARDIOPATÍA Y DEPRESIÓN

Al mismo tiempo que los hallazgos fisiopatológicos iban progresando, diversos autores han planteado las posibles intervenciones que podrían ser eficaces en este perfil de pacientes. Por ejemplo, aquellos pacientes que sufren de depresión tras un evento cardíaco, parece evidente investigar si la implantación de fármacos antidepresivos y terapia cognitiva podría modificar el pronóstico. Esta propuesta es la que se estudió en el ensayo clínico ENRICHD en el 2003. (ENRICHD, 2003) Su análisis post-hoc no encontró evidencias significativas en cuanto a una disminución de la mortalidad en el grupo intervención, pero si que estos pacientes que fueron tratados con psicoterapia y antidepresivos (Sertralina) tuvieron una mejora significativa de sus síntomas y por tanto mejoraron su puntuación en las escalas de valoración. (ENRICHD, 2003).

A raíz de estos intrigantes hallazgos, en los últimos años se han llevado a cabo diversas investigaciones que ahondan en el impacto de una terapia farmacológica en este perfil de pacientes. Por ejemplo, en 2018, un ensayo clínico siguió a una serie de pacientes durante 8 años con infarto de miocardio previo y diagnosticados de depresión, que recibieron aleatoriamente Escitalopram o placebo para ver si había diferencias respecto al pronóstico. Efectivamente, se encontraron diferencias significativas respecto a la incidencia de un nuevo evento cardíaco mayor (MACE), siendo esta menor en el grupo de tratamiento, así como en la incidencia de IAM, que también se redujo en el grupo de tratamiento. Sin embargo,

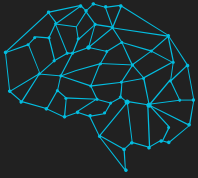


Tabla 2.

	MACE	IAM	Mortalidad por cualquier causa
Escitalopram vs placebo	HR 0.69; 95% CI, 0.49-0.96. P = .03)	HR 0.54; 95% CI, 0.27-0.96. P = .04	HR, 0.82; 95% CI, 0.51-1.33. P= .43

Tabla 3.

	Riesgo MACE
ISRS vs Mirtazapina	HR 0.61, 95% CI 0.38–0.97, p = 0.036
ISRS vs control	HR 1.21, 95% CI 1.02–1.43, p = 0.030

no hubo diferencias significativas respecto a la mortalidad por cualquier causa. (Jae-Min, 2018). (Tabla 2).

Recientemente, un estudio retrospectivo comparó el pronóstico de serie de pacientes post-tratamiento percutáneo tras haber sufrido MACE, que recibieron en el postoperatorio un antidepresivo de tipo ISRS, Mirtazapina o ninguno de ellos. (Iasella. 2019) En el grupo de ISRS el riesgo de un nuevo MACE se mostró inferior que el grupo con mirtazapina o sin terapia antidepresiva, encontrándose que además aquellos que tomaron una dosis más elevada tuvieron un riesgo de MACE menor. (Iasella, 2019). (Tabla 3).

Otros estudios se han centrado concretamente en la intervención psicosocial, demostrando que ésta también tiene un impacto en el pronóstico cardiovascular de los pacientes, a través de mecanismos de reducción de diversos parámetros como el estrés psicosocial, la presión arterial, la frecuencia cardíaca o los niveles de colesterol. (Linden.1996).

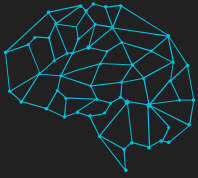
Finalmente, también se han considerado que las propias terapias de rehabilitación cardiovasculares pueden acabar influyendo sobre la sintomatología depresiva, además de mejorar la condición CV. (Lichtman. 2008) A pesar de que la propia depresión puede ser una barrera para el cumplimiento de las recomendaciones, como se ha mencionado anteriormente, los cardiólogos pueden ayudar directamente a estos pacientes deprimidos a superar la barrera, ayudándoles tanto en el ámbito CV como conductual.

DISCUSIÓN

Esta revisión trata brevemente la influencia de la depresión en el debut de un evento cardíaco, así como en los pacientes que ya tienen enfermedad cardiovascular establecida,

planteando la importancia de un correcto manejo tanto de la cardiopatía como de la propia depresión a la hora de mejorar el pronóstico de estos pacientes. No obstante, la instauración de un tratamiento psiquiátrico en un paciente que presenta una depresión tras un infarto puede no ser suficiente, puesto que otros factores pueden influir y modificar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el ensayo clínico ENRICH (Investigators, 2003), aquellos pacientes que informaron haber tomado un antidepresivo antes de la evaluación de 6 meses del estudio, mostraron menos mejoría en el BDI desde el inicio hasta los 6 meses que los pacientes que informaron no haberlo tomado (-7,4 vs -6,6). Esto encaja con resultados de otros autores que sugieren que, incluso cuando es eficaz, el tratamiento antidepresivo puede no remediar todas las afecciones neuropatológicas que resultan de una depresión prolongada. (Post, 1992). Ante ello, se establece pues la necesidad de ahondar sobre estrategias de prevención primaria, pudiendo ser éstas más efectivas que las de prevención secundaria.

Por otro lado, cabe destacar que el impacto pronóstico de los pacientes con ECV no depende únicamente de los factores propiamente psicológicos. Otros estudios, como el SADHART publicado en 2009, que realizó un seguimiento durante 7 años a pacientes con ECV y depresión, encontró que, independientemente del tratamiento recibido (Sertralina o placebo), aquellos que mejoraron la depresión tuvieron una mortalidad significativamente menor durante los 6,7 años de seguimiento que se realizó. (Glassman AH, 2009). Ese hecho pareció explicarse por otras variables como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los antecedentes de hipertensión, que estuvieron presentes en aquellos que no mejoraron. (Glassman. 2009).



Finalmente, es necesario destacar que no solamente patologías psiquiátricas como la depresión, sino patrones de la propia personalidad también pueden influir en el pronóstico cardiovascular. Por ejemplo, otro campo de investigación que fue pionero se centró en la relación entre el patrón de comportamiento tipo A y la mortalidad cardíaca. Friedman et al. en 1986, propusieron por primera vez una posible asociación, entre este patrón de personalidad y un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, (Lichtman. 2008) (Milani. 2007) y más tarde el Western Collaborative Group Study en 1975 encontró, durante un seguimiento de más de 8 años, que aquellos hombres con personalidad tipo A tenían el doble de probabilidades de acabar desarrollando una cardiopatía, un nivel de riesgo equivalente al conferido por cualquier factor de riesgo coronario tradicional. Este trabajo ahora clásico sobre el patrón de comportamiento tipo A fue fundamental para avanzar en la comprensión de los factores psicosociales relacionados con la ECV, sugiriendo la implicación de otros factores más allá de los clásicos para explicar la gran carga que representa la enfermedad cardiovascular en la sociedad (Rosenman. 1975).

Ante todo lo descrito, se hace patente la necesidad de ahondar de forma más profunda en los mecanismos y vías patológicas que interrelacionan ambas enfermedades, para poder así lograr una mayor comprensión de la complejidad de los mecanismos que vinculan los factores psicosociales como la depresión y las ECV. (Everson. 2005) Asimismo, estudios que abarquen poblaciones más grandes y no solo caucásicas, como predomina en aquellos llevados a cabo hasta el momento, con muestras más representativas en ambos sexos, nos ayudarán a extraer asociaciones más extrapolables. Por último, será imprescindible profundizar en tantos otros factores que pueden participar en el pronóstico CV, tanto a nivel fisiológico como a nivel social y conductual.

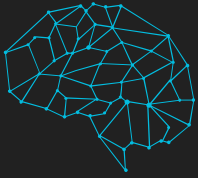
CONCLUSIONES

Como conclusión de los datos extraídos de los diferentes artículos se destaca el papel que la depresión tiene como factor de riesgo independiente para desarrollar un infarto. Por otro lado, si tras un infarto el paciente desarrolla o presenta una depresión, su pronóstico también será peor que si no la sufre. El estudio de esta doble relación ha hecho ahondar en la fisiopatología que subyace, encontrándose mecanismos comunes como son el desajuste del eje HPA y de la función serotoninérgica. Ante la prevalencia de ambas enfermedades y el potencial terapéutico que supone conocer la fisiopato-

logía común, el futuro abarca ya la posibilidad de implantar protocolos de detección precoz de estos pacientes de riesgo, así como de tratamientos que sean eficaces para mejorar el pronóstico de ambas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anda, R; Williamson, D; Jones, D; Eaker, E; Glassman, A; Marks, J. (1993). Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic-heart-disease in a cohort of U.S adults. *Epidemiology*. Vol(4), 285-94. DOI: 10.1097/00001648-199307000-00003.
2. Berkman, LF; Blumenthal, J; Carnet, Robert; Catellier, Diane; Cowan, Marie; Czajkowski, Susan; et al (2003). Effects of Treating Depression and Low Perceived Social Support on Clinical Events After Myocardial Infarction. The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH). *JAMA*. Vol (23), 3106-3116. DOI: 10.1001/jama.289.23.3106
3. Everson, S; Tené, L. (2005). Psychosocial factors an cardiovascular diseases. *Annual Review of Public Health*. Vol (26), 469-500. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542>
4. Frasure-Smith N, L. F. (1993). Depression Following Myocardial Infarction: Impact on 6-Month Survival. *JAMA*, Vol (270), 1819-1825. DOI:10.1001/jama.1993.03510150053029
5. Frasure-Smith N, L. F. (1995). Depression and 18-Month Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. Vol (91), 999-1005. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.4.999>
6. Glassman, AH; Bigger, JT Jr; Gaffney, M. (2009) Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SAD-HART participants. *Arch Gen Psychiatry*. Vol 66(9), 1022-9. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.121. PMID: 19736359.
7. Grumps, B; Matthews, K. A; Eberly, L. E; & Chang, Y.-f. (2005). Depressive Symptoms and Mortality in Men. *Stroke*. Vol 36(1), 98-102. DOI: 10.1161/01.STR.0000149626.50127.d0
8. Headrick, J. P; Peart, JN; Budiono, BP; Shum, DHK; Neumann, DL; Stapelberg, NJC. (2017). The heartbreak of depression: 'Psycho-cardiac' coupling in myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Vol (106), 14-28. DOI: 10.1016/j.jmcc.2017.03.007.
9. Iasella, C. J. (2019). Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Clinical drug investigation*, 543-551.
10. Jae-Min, K; Stewart, R; Lee, YS; Lee, HJ; Kim, MC; Kim, JW; et al (2018). Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Vol 320(4), 350-358. DOI: 10.1001/jama.2018.9422.
11. Judith H. Lichtman et al. (2008). Depression and Coronary Heart Disease. *Circulation*. Vol. (24), 118. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769>
12. Katare, R. G; Ando, M; Kakinuma, Y; Arikawa, M; Handa, T; Yamasaki, F; et al (2009). Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol 137, 223-231. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.020.
13. Kleiger, RE; Miller, JP; Bigger, JT Jr; Moss, AJ. (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myo-



- cardial infarction. *Am J Cardiol.* Vol 59(4), 256-262. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90795-8.
14. Laghrissi-Thode, F; Wagner, WR, Pollock, BG; Johnson, PC; Finkel, MS. (1997). Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma level in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry*, Vol (42), 290-295. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00345-9.
 15. Ledvényiová-Farkašová, V; Bernátová, I; Balis, P; Puzserova, A; Barteková, M; Gablovsky, I; Ravingerová, T.(2015). Effect of crowding stress on tolerance to ischemia-reperfusion injury in young male and female hypertensive rats: molecular mechanisms. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* Vol (93), 793-802. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0026.
 16. Linden, W., Stosel, C., Maurice, J (1996). Psychosocial Interventions for Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *Arch Intern Med.* Vol 156(7), 745-52. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440070065008
 17. Meyer, Friedman; Thoresen, Carl; Gill, James; Ulmer, Diane; Powell, Lynda; Price, Virginia et al. (1986). Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart Journal.* Vol 112 (4), 653-655. DOI: 10.1016/0002-8703(86)90458-8.
 18. Milani, RV; Lavie, J. (2007) Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med.* Vol 120(9), 799-806. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.03.026. PMID: 17765050.
 19. Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* Vol (149), 999-1010. DOI: 10.1176/ajp.149.8.999.
 20. Robert, M; Carney RM, Blumenthal, JA; Stein, PK; Watkins, L; Catellier, D; Berkman, LF; et al (2001). Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* Vol 104(17), 2024-2028. DOI: 10.1161/hc4201.097834.
 21. Rosenman, RH; Brand, RJ; Jenkins, D; Friedman, M; Straus, R; Wurm, M. (1975). Coronary Heart Disease in the Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8 1/2 years. *JAMA.* Vol 233(8), 872-7. DOI: 10.1001/jama.1975.03260080034016
 22. Rosegreen, A. (2000). 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. *The Lancet.* Vol (364), (9438). DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0
 23. Rosmond, R. and Bjorntorp, P (2000). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *Journal of Internal Medicine.* Vol. (247), 188-197. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00603.x
 24. Roth, L., Rombouts, M., Schrijvers, D; Lemmens, K; De Keulenaer, GW, Martinet, W; et al (2015). Chronic intermittent mental stress promotes atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial infarction and sudden death in mice. *Atherosclerosis.* Vol 242(1), 288-94. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.025.
 25. Ruglies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease. *Am J Prev Med.* Vol (23), 51-61. DOI: 10.1016/s0749-3797(02)00439-7.
 26. Stapelberg, N; Hamilton-Craig, I; Neumann, DL; Shum, DH; McConnell, H. (2012). Mind and heart: Heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease - a review and recommendations. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry,* Vol 46(10), 946-957. DOI: 10.1177/0004867412444624.
 27. Strik, J, Honig, A. (2001). Depression and myocardial infarction: relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Vol (25), 879-92. DOI: https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00150-6
 28. Thombs, B; Bass, Eric; Ford, Daniel; Sewart, Kerry, Tslidis, Konstantinos, Patel, Udit et al (2006). Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J GEN INTERN MED.* Vol (21), 33-38. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x
 29. Van der Kooy, K. (2007). Depression and Risk of Cardiovascular Disease in older General Practice patients. Amsterdam. Disponible en: ResearchGate.com.
 30. Wang, Rong-ping; Yao, Q; Xiao, YB; Zhu, SB; Yang L; Feng, JM; Li, DZ et al (2011). Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway is involved in myocardial injury in a rat chronic stress model. *The International Journal on the Biology of Stress.* Vol 14(5), 567-75. DOI: 10.3109/10253890.2011.571729.
 31. Zhao, M; He, X; Bi, XY; Yu, XJ; Gil, Wier W; Zang, WJ. (2013). Vagal stimulation triggers peripheral vascular protection through the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Research in Cardiology.* Vol 108(3):345. DOI: 10.1007/s00395-013-0345-1.
 32. Ziegelstein, RC; Fauerbach, JA; Stevens, SS; Romanelli, J; Richter, DP; Bush, DE. (2000). Patients With Depression Are Less Likely to Follow Recommendations to Reduce Cardiac Risk During Recovery From a Myocardial Infarction. *VOL (160), 1818-1823.* DOI: 10.1001/archinte.160.12.1818
1. Estudio no financiado.
 2. El autor 1 (García Hernández, Paula) ha llevado a cabo la búsqueda y recopilación de los artículos que se incluyen en el estudio. El autor 2 (Pintor, Luis) ha revisado y supervisado la selección de los estudios. Los autores 1 y 2 escribieron el protocolo y el diseño del estudio. El autor 1 redactó y sintetizó la información de los estudios, con la supervisión y revisión continuada del autor 2. El autor 1 y 2 han obtenido las conclusiones que se incluyen en el trabajo de revisión.
 3. Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses