



ARTÍCULO ORIGINAL

ORIGINAL ARTICLE

Recibido: 24/01/2017. Aceptado: 31/05/2017

## **EL POTENCIAL PAPEL “PROTECTOR” DE LOS ISRS EN PACIENTES POSTINFARTADOS CON DEPRESION MAYOR: NOTA CLINICA**

### **THE POTENTIAL “PROTECTIVE” ROLE OF SSRI IN POSTINFARC- TION, MAJOR DEPRESSIVE PATIENTS: A CASE-REPORT**

Sergio Ruiz-Doblado\*, Ángela Ruiz-Arcos\*, Alicia Quirós-López\*

\*Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla).

**Correspondencia:** Dr. Sergio Ruiz-Doblado. Servicio de Psiquiatría  
Hospital de la Merced. Avda. Constitución, 2. 41640 Osuna (Sevilla).  
s.ruizdoblado@gmail.com

Declaración de Conflicto de intereses: Cabe señalar que el contenido del manuscrito y los datos de este trabajo no han sido publicados previamente, ni tampoco están siendo considerados en otra revista.



ISSN 2565-0564

Psicosom. psiquiatr. 2020;13:50-56.



## RESUMEN

En los últimos años, la Depresión Mayor (DM) no diagnosticada o tratada va adquiriendo cada vez más peso como factor de riesgo coronario independiente, añadida a los factores de riesgo vascular clásicos. Por tanto, se hace necesario un diagnóstico y tratamiento precoz de la DM postinfarto de miocardio por parte del psiquiatra de enlace o psicólogo clínico dentro del equipo multidisciplinar de Rehabilitación Cardíaca. Presentamos un caso de DM melancólica postinfarto tratado exitosamente con ISRS (citalopram), discutiéndose, a luz del mismo, aspectos como la seguridad, eficacia y potencial acción "protectora" cardíaca de los ISRS en estos pacientes: acción en vías neuroinflamatorias mediadas por la DM, efecto antitrombogénico de los ISRS al actuar sobre la 5-HT plaquetaria, acción reductora de la apoptosis celular tanto en el hipocampo como en el miocardiocito en modelos animales experimentales de DM, ausencia de interacciones de relevancia clínica en enfermos anticoagulados, aunque con precaución en las interacciones farmacocinéticas (CYP2C19) en antiagregados (Clopidogrel o doble antiagregación) para fluvoxamina y fluoxetina, y mejora de los parámetros de funcionalismo cardíaco de forma independiente a la acción antidepressiva de los ISRS.

**Palabras clave:** Depresión-Mayor. Infarto-Agudo-Miocardio. Rehabilitación-Cardíaca. Inhibidores-Selectivos-Re-captación-Serotonina (ISRS).

## ABSTRACT

In the last years, Major-Depression (MD) without a correct diagnosis or treatment has acquired a significant role as an independent coronary risk factor, similar to the classical vascular risk factors. Therefore, it is necessary a praecox diagnosis and treatment of MD performed by psychiatrist or clinical psychologist, in the setting of multidisciplinary hospital teams of Cardiac Rehabilitation. We presented a case-report of melancholic, Major Depression (MD) post-myocardial infarction, successfully treated with SSRI (citalopram). Focused on this case-report, the discussion is directed to the security, efficacy and potential "protective" action of these drugs (SSRI) in coronary patients: Action on neuroinflammatory pathways mediated by MD; antithrombogenic effect of SSRI mediated by platelets' 5-HT; reduction of cellular apoptosis in both hippocampal cells and myocardiocyte in experimental, animal models of MD; security of SSRI in anticoagulated patients but caution in antiaggregated ones (Clopidogrel or double antiaggregation) combined with fluvoxamine and fluoxetine (CYP2C19 metabolim); and improvement of cardiac functionalism variables by an independent mechanism of SSRI antidepressant action..

**Keywords:** Major-Depression. Acute-Myocardial-Infarction. Cardiac-Rehabilitation. Selective-Serotonin-Reup-take-Inhibitors (SSRI).treatments.

En los últimos años, la Depresión Mayor no diagnosticada y/o convenientemente tratada va adquiriendo cada vez más peso como factor de riesgo coronario independiente, añadida a los factores de riesgo vascular clásicos (hiperlipemia, antecedentes familiares de enfermedad coronaria antes de los 55 años, tabaquismo, sedentarismo, diabetes mellitus,

HTA) (Bancalero-Romero et al, 2013a) (Bancalero-Romero et al, 2013b) (Gang et al, 2014) (Headrick et al, 2017). Es por este motivo que en las Unidades de Rehabilitación Cardíaca (URC) se hace necesaria la valoración del psiquiatra de enlace o psicólogo clínico para detectar precozmente esta patología, diferenciándola de la ansiedad y depresión reactivas



postinfarto (trastornos adaptativos), que suelen autolimitarse o requerir terapia cognitiva-conductual, y tratar precoz y eficazmente a los enfermos que desarrollan una Depresión Mayor (DM) post-Infarto Agudo de Miocardio (IAM). Presentamos un caso clínico de Depresión Mayor post-IAM tratado eficazmente con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), discutiéndose a continuación sobre la seguridad, eficacia y acción "protectora" de los ISRS en este tipo de pacientes: actuación en vías neuroinflamatorias mediadas por la DM, acción antitrombogénica de los ISRS al actuar sobre la serotonina plaquetaria, actuación anatómica tanto en el hipocampo como en el miocardiocito, ausencia de interacciones clínicamente significativas en enfermos anticoagulados, mejora de parámetros de funcionalismo cardiovascular de forma independiente a la acción antidepresiva, y otros.

## CASO CLÍNICO:

Paciente varón de 54 años, de profesión agricultor, casado, con dos hijos sanos, que sufrió IAM anteroseptal extenso hace 6 meses, y es remitido por cardiólogo de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca al presentar clínica depresiva y dar positivo en el screening sistemático de ansiedad/depresión de la escala de Goldberg. No tiene Antecedentes Familiares (AF) de enfermedad coronaria previa a los 55 años, resto de AF sin interés. Antecedentes personales somáticos de diabetes mellitus tipo II de 6 años de evolución, en tratamiento con antidiabéticos orales, con controles de glucemia periódicos comunitarios relativamente satisfactorios (habitualmente por debajo de 2 gr) e hiperlipemia en tratamiento con simvastatina 40 mg/d detectada hace 3 años, con controles normales por su médico de atención primaria (MAP). Intervenido quirúrgicamente de ligamentos en la rodilla y amigdalectomizado. No presenta neumo, hepato o nefropatía conocidas, así como tampoco alergias o reacciones adversas medicamentosas. No existen antecedentes de hipertensión arterial (HTA). Fumador de 20 cigarrillos/día desde los 15 años aproximadamente. No presenta antecedentes personales de consumo de alcohol ni drogas de abuso. Sin antecedentes personales psiquiátricos. Su tratamiento actual es atorvastatina 40 mg/d, metformina 850 mg/8 h, enalapril 20 mg/d y anticoagulación con acenocumarol.

En la primera evaluación y exploración psicopatológica realizadas en la Unidad de Psiquiatría de Enlace aparecen

tristeza y ansiedad de entidad leve-moderadas tras el evento coronario, que se mantienen como adaptativas durante los 4 primeros meses post-IAM, pero que van "cristalizando" en clínica depresiva mayor en los dos últimos meses, en el sentido de "reacción cristalizada" de López-Ibor o "depresión autónoma" de Gillespie (Ruiz-Doblado, 2003a): los síntomas inicialmente reactivos se hacen "autónomos" o independientes del ambiente para "cristalizar" en una depresión de características melancólicas. Así, aparecen alteraciones antes no existentes en el patrón de sueño con insomnio de predominio medio-distal o despertar precoz, hiporexia progresiva con pérdida de 5 kg aprox. de peso en los últimos dos meses, reducción progresiva de la reactividad ambiental del humor y pérdida de la sintonización/irradiación afectivas, disminución paulatina del flujo verbal espontáneo con bradilalia, y anhedonia inicialmente anticipatoria y posteriormente también consumatoria, permaneciendo el paciente prácticamente recluido en domicilio y sin actividad social alguna en las últimas 3 semanas. Desde entonces "pasa de la cama al sillón y no hace prácticamente nada", según refiere su esposa que lo acompaña a consulta. "Después del infarto daba paseos, iba al campo a ver los olivos, pero ahora está metido en casa". La tristeza es persistente y generalizada a la exploración, con llanto ocasional e incontinencia afectiva marcada. Los síntomas son particularmente intensos por la mañana, con mejoría discreta vespertina. Existe afectación creciente de las funciones de mantenimiento de la concentración y atención, con marcada incapacidad para concentrarse en tareas simples como ver y seguir un programa de televisión o leer. En consulta se objetiva hipoprosexia moderada y marcada fatigabilidad atencional al ir discurrendo la exploración psicopatológica. El enfermo está hipomímico, hipocinético, y con un retraso psicomotor e inhibición de los procesos del pensamiento, lenguaje y psicomotricidad propios de la "endogenización" paulatina del humor en el sentido de las depresiones melancólicas de Parker (Ruiz-Doblado, 2003a). Se encuentra orientado en tiempo, espacio y persona, y no refiere a la exploración ideas suicidas, así como tampoco ideas delirantes secundarias de culpa, ruina o hipocondriacas. Piensa que "nunca voy a ser el que era antes del infarto, no sé hacer nada, sólo quiero cama y que me dejen en paz, quedarme en casa y que no me hablen". Al ser interrogado por la intensidad de la tristeza en escala analógica-visual tipo Likert de 0 a 10 la puntúa como 9, calificando la disminución de su funcionamiento psicosocial premórbido hasta el 20%



si el previo era del 100%. La astenia, inhibición psicomotora y pérdida del nivel de energía también las sitúa en sólo un 20% en relación a su nivel premórbido. Su estado de ánimo actual y su retraso psicomotor interfieren claramente con la realización del ejercicio físico monitorizado de su programa de rehabilitación cardiaca, que comenzó de forma satisfactoria manteniéndose así hasta hace aprox. 5 semanas, abandonando entonces la realización de ejercicio físico standard en la Unidad de Rehabilitación Cardiaca (URC).

Las pruebas complementarias realizadas no muestran hallazgos relevantes en hemograma ni bioquímica básica de control, salvo un incremento de los reactantes en fase aguda (VSG=30 mm/h y PCR= 50 mg/L), siendo también normales TSH y T4. La Fracción de Eyección Ventricular (FEV) del 55% a los 6 meses del IAM (normal > 65%). No se han presentado arritmias significativas postIAM durante su estancia en la Unidad Coronaria tras la implantación de tres stents (angioplastia), ni tampoco posteriormente. Su último EKG muestra Q profundas en derivaciones centrales e izquierdas propias de su IAM anteroseptal.

Se realiza el diagnóstico de Depresión Mayor post-IAM, con características melancólicas. Se instaura tratamiento con citalopram 20 mg/día y Ketazolam 30 mg/d para controlar el insomnio durante el período de latencia del antidepressivo, citándose para revisión en un mes. La evolución es bastante satisfactoria, con mejoría de la tristeza, del insomnio, de los ritmos circadianos, persistiendo aún una moderada inhibición de los procesos de pensamiento, lenguaje y psicomotricidad. Sitúa su tristeza al mes de iniciar tratamiento en 3 en la escala Likert de 0-10 (era de 9 puntos antes de iniciarse tratamiento antidepressivo), y su nivel de funcionamiento psicosocial en un 50% (pretratamiento del 20%). Se reduce la dosis de ketazolam a 15 mg/d y se vuelve a citar al enfermo para revisión en un mes. En la segunda revisión, a los dos meses de iniciar tratamiento con ISRS, la mejoría es bastante significativa, situando la puntuación de su nivel de tristeza en 1, su funcionamiento psicosocial en un 80% del premórbido, y van también normalizándose clínicamente las funciones ejecutivas (atención, concentración, capacidad de realizar tareas y solución de problemas) y desapareciendo casi totalmente la inhibición psicomotriz. En la tercera revisión, realizada a los 3 meses del inicio del tratamiento, el paciente está eutímico, normalizándose también los valores de VSG (3 mm/h) y PCR (4 mg/L), y habiendo retomado el programa de ejercicio físico monitorizado de la Unidad de Rehabilitación Cardiaca

(URC). Se retira Ketazolam, manteniéndose tratamiento con citalopram 20 mg/d que se recomienda mantener durante no menos de 1 año, indicándose seguimiento por su MAP y quedando a disposición de la URC de nuestro hospital en caso de eventualidades, empeoramiento o dudas clínicas (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

El papel del psiquiatra de enlace y/o psicólogo clínico en las Unidades de Rehabilitación Cardiaca (URC) está bien establecido desde hace años. De este modo, el cambio vital drástico que supone un IAM tanto a nivel clínico como laboral, social, familiar, etc. requiere de una serie de medidas de reestructuración de las estrategias de afrontamiento al estrés para hacer frente a la nueva situación vital. En este contexto, se hacen necesarios en las URC tanto tratamientos psicoterapéuticos cognitivo-conductuales como tratamientos psicofarmacológicos para abordar la ansiedad o depresión. La Rehabilitación Cardiaca, definida como el proceso por el cual las personas con enfermedad cardiovascular recuperan y mantienen su óptimo status fisiológico, psicológico, laboral y emocional, es en la actualidad considerada como un objetivo prioritario dentro de los programas de Salud Pública de los países desarrollados. Está bien contrastado a día de hoy que el uso de técnicas cognitivo conductuales asociadas al programa standard de las URC (educación en factores de riesgo vascular y ejercicio físico monitorizado) mejora los resultados de ésta aislada, como señala el Enhanced Study (Blumenthal et al, 2010). La prevalencia de síntomas depresivos subclínicos tras un IAM se sitúa en torno al 30-40%, pero aprox. un 10-15% de los enfermos pueden desarrollar DM clínica (Ruiz-Doblado, 2003b), que requiere tto. psicofarmacológico, habitualmente realizado con ISRS o fármacos duales a dosis medias como venlafaxina. En la actualidad, la DM no tratada se considera un factor de riesgo autónomo e independiente de los factores de riesgo vascular clásicos para la evolución y pronóstico de los pacientes postinfartados (Cowan et al, 2001) (Cossette et al, 2001) (Pogosova, 2002) (Janeway, 2009) (Vogelzangs et al, 2010) (Davidson et al, 2010) (Ormel & de Jorge, 2011) (Celano & Huffman, 2011) (Lavoie et al, 2018) (Liu et al, 2019) (Iasella et al., 2019), tanto para nuevos eventos coronarios, complicaciones como arritmias, necesidad de nueva revascularización hemodinámica, y mortalidad, y así se considera a la hora de estratificar los



grupos de riesgo en las URC: la Odds Ratio (OR) de la DM no tratada sería de 1.35, del tabaquismo 1.61, de la HTA 1.99, diabetes mellitus 2.44, AF de Cardiopatía Isquémica 3.19, e hiperlipemia 3.53.

¿Por qué la depresión melancólica no tratada es un factor de riesgo para el pronóstico y complicaciones postinfarto? ¿Cuál es su fisiopatología y su clínica? Influyen en este hecho varios factores:

- La DM no diagnosticada o tratada incrementa el riesgo de incumplimiento del tratamiento cardiológico y de los necesarios cambios en el estilo de vida, alimentación y ejercicio. Este hecho puede comprometer el desarrollo del programa standard de las URC, como sucede en nuestro paciente.
- La DM incrementa la agregabilidad plaquetaria actuando sobre vías 5-HT periféricas y favoreciendo la trombogénesis, comprometiendo asimismo la funcionalidad del endotelio arterial, siendo ambos efectos revertidos por el tratamiento con ISRS (Davidson et al, 2010) (Pizzi et al, 2011) (Kraglund, 2015).
- En la fisiopatología de la depresión melancólica no tratada existe hiperactividad Simpática, hipoactividad Parasimpática, hiperactividad del eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA) y disfunciones microinflamatorias y neuroinmunológicas (Headrick et al, 2017). A nivel molecular, el daño en la célula miocárdica provocado por estas disfunciones microinflamatorias y neuroinmunes es de naturaleza oxidativa y nitrosativa, provocando apoptosis y muerte celular (Headrick et al, 2017).
- En estudios realizados con modelos experimentales animales de DM, existe un incremento simultáneo en la apoptosis celular tanto en el miocardiocito como en las células del hipocampo, revirtiéndose ambos cambios a medio plazo con venlafaxina (Wang et al, 2013). En modelos animales de depresión, ISRS como escitalopram también revierten la apoptosis de la célula miocárdica, posiblemente a través de una down-regulation en la expresión génica de Bax y Bcl-2 (Wang et al, 2014). Asimismo, escitalopram también puede reducir la circulación de citoquinas proinflamatorias en estos modelos de experimentación animal (Bah et al, 2011). Estos mediadores de microinflamación en DM se han descrito también en muestras clínicas humanas: PCR, interleucina-6, diversas citoquinas proinflamatorias, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) alfa, y otros (Ruiz-Doblado, 2003b).
- El riesgo de complicaciones mayores post-IAM (denominados MACE: Major Adverse Cardiac Events por los anglosajones), que incluyen el reinfarto, la necesidad de nueva revascularización hemodinámica, las arritmias y/o la muerte súbita, presenta una alta asociación con los valores de la PCR (reactante en fase aguda y marcador inflamatorio) y la puntuación en

escalas de depresión como la BDI (Beck Depresión Inventory), siendo estas dos variables tomadas conjuntamente un excelente marcador de MACE. En nuestro paciente se observa, al desaparecer progresivamente la clínica melancólica con el tratamiento, una normalización de los reactantes en fase aguda (VSG y PCR).

Tras estas consideraciones fisiopatológicas y clínicas trataremos de responder a la pregunta ¿Son seguros los antidepressivos ISRS en pacientes postinfartados? ¿Pueden interaccionar con los tratamientos prescritos por el cardiólogo y con la anticoagulación? Diversos trabajos apoyan que la utilización de ISRS es segura, no interacciona con otros fármacos que habitualmente toman los pacientes postinfartados, así como tampoco con la anticoagulación de manera clínicamente significativa, como sucede en nuestro paciente, anticoagulado con acenocumarol. Diversas consideraciones soportan esta hipótesis:

- La acción ligeramente bradicardizante de los ISRS es potencialmente beneficiosa en los pacientes postinfartados.
- La inhibición de los mecanismos trombogénicos (5-HT plaquetaria) y la mejoría en los parámetros microinflamatorios y psiconeuroendocrinos resultantes del tratamiento con ISRS, como ya hemos señalado previamente, reducen la aterogénesis mediada por inflamación (Davidson et al, 2010) (Pizzi et al, 2011) (Kraglund, 2015) (Iasella et al, 2019).
- Un metaanálisis (Pizzi et al, 2011) que agrupa seis Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) concluye, en la línea ya señalada anteriormente, que el tratamiento con ISRS mejora parámetros pronósticos de la enfermedad coronaria independientemente de su acción antidepressiva. De este modo, los MACE (Major Adverse Cardiac Events) se reducen: OR=0.63 para reinfarto y OR=0.56 para muerte súbita. El Estudio CREATE (Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Therapy) (Lesperance et al, 2007) obtiene también resultados similares para los antidepressivos. Abundando más en los resultados que avalan la seguridad y eficacia de los ISRS en los pacientes postinfartados, un ECA de 24 semanas de duración con 2 brazos (escitalopram dosis flexible 5-20 mg/d vs placebo) y n= 300 (IAM reciente), concluye que existe un menor riesgo de MACE en el grupo de escitalopram (Kim et al, 2018). Iasella et al (2019) se decantan por el uso de ISRS en lugar de mirtazapina tras intervención coronaria percutánea (OR=0.61 para MACE). Finalmente, un reciente estudio canadiense (Lavoie et al, 2018) señala que el tratamiento antidepressivo se asoció a una reducción del 30% en el riesgo de MACE.





d. En relación a la anticoagulación y sus posibles interacciones/seguridad de la utilización de ISRS, un ECA realizado en pacientes con Ictus en Dinamarca (Estudio Talos) (Kraglund et al, 2015) concluye que los ISRS son seguros y efectivos en la DM post-ictus, con acción neuroprotectora, antiinflamatoria y anticoagulante. En la misma línea, otro ECA con n=737 pacientes que presentaban fibrilación auricular, estando por tanto anticoagulados, y que tomaban ISRS estudió el riesgo hemorrágico de los pacientes anticoagulados con diversos anticoagulantes orales (ACO) y que tomaban además ISRS. El estudio concluye que el tto. antidepressivo no provocó un mayor riesgo de eventos hemorrágicos estadísticamente significativo combinado con ninguno de los ACO a excepción de la warfarina (Quinn et al, 2018), fármaco escasamente usado en nuestro medio. El riesgo de eventos hemorrágicos tampoco mostró asociación significativa para los antidepressivos ISRS en comparación con mirtazapina (Iasella et al, 2019), señalando a los ISRS como cardioprotectores.

Sin embargo, este riesgo de eventos hemorrágicos, que parece de escasa relevancia clínica en enfermos anticoagulados, debe ser tomado con cautela en pacientes con antiagregación simple (AAS o Clopidogrel) o doble (ambos fármacos), como señalan diversos trabajos recientes. En esta línea, la respuesta antiagregante de Clopidogrel fue modificada por los ISRS metabolizados fundamentalmente por citocromo P450 (CYP) 2C19 como fluvoxamina o fluoxetina, ya que tanto Clopidogrel como ambos ISRS comparten idéntica vía metabólica hepática, comparados p. ej. con otros ISRS como citalopram (Hirsh-Rokach et al, 2015), prescrito en nuestro paciente. Bykov et al (2017a, 2017b) también inciden en este hecho, uniendo varias bases de datos de pacientes antiagregados con Clopidogrel que tomaban además ISRS, y concluyendo que existe un incremento discreto pero significativo de eventos hemorrágicos como hemorragia gastrointestinal o ictus, sobre todo para fluvoxamina y fluoxetina. Este riesgo ha sido cuantificado en otros trabajos con muestras muy amplias (n=27.058) (Labos et al, 2011), discriminando entre enfermos con Ácido Acetilsalicílico (AAS), Clopidogrel, ambos (doble antiagregación); e ISRS combinados con AAS, con Clopidogrel o con ambos fármacos. Comparando los pacientes doblemente antiagregados con y sin ISRS, obtienen un riesgo (HR)=1.57, por lo que recomiendan precaución por el riesgo adicional de sangrado. Serebruany (2006) también recomienda cautela en enfermos antiagregados o con defectos hereditarios de las plaquetas. Andrade (2012) sugiere, asimismo, en una revisión orientada a la práctica clínica

diaria, evitar ISRS como fluvoxamina o fluoxetina por riesgo de sangrado, y utilizar el resto de ISRS en antiagregados con Clopidogrel en asociación con un inhibidor de la bomba de protones como pantopazol o rabeprazol, que no se metabolizarían significativamente por la vía CYP2C19, reduciéndose de este modo el riesgo de eventos hemorrágicos digestivos.

A modo de conclusión y síntesis final, los antidepressivos ISRS pueden por tanto presentar una potencial acción "protectora" sobre los parámetros de funcionamiento cardiovascular independiente a su efecto antidepressivo, disminuyendo el riesgo de complicaciones mayores postinfarto (MACE), y son relativamente seguros en pacientes anticoagulados. Parece prudente evitar el uso de fluvoxamina y fluoxetina por el riesgo de eventos hemorrágicos (interacciones farmacocinéticas vía CYP2C19) en enfermos antiagregados, sobre todo con Clopidogrel o doble antiagregación, decantándose por otros ISRS, y asociando como precaución adicional inhibidores de la bomba de protones como pantopazol o rabeprazol, no metabolizados esencialmente por la vía CYP2C19. En cualquier caso, el balance beneficio-riesgo debe guiar la prescripción de ISRS en cada paciente individual con DM postinfarto, considerando las diversas variables psicopatológicas, cardiológicas, farmacocinéticas e interacciones de relevancia clínica. A la luz del conocimiento actual, se precisan estudios adicionales que clarifiquen los diversos interrogantes planteados en el desarrollo de esta nota clínica.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Andrade, C; (2012): Drug Interactions in the Treatment of Depression in patients with Ischemic Heart Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73: pp. 1475-7.
2. Bah, TM; Benderdour, M; Kaloustian, S; Karam, R; Rousseau, G; Godbout, R; (2011): Escitalopram reduces circulating pro-inflammatory cytokines and improves depressive behavior without affecting sleep in a rat model of post-cardiac infarct depression. *Behavioral Brain Research*, 225: pp. 243-51
3. Bancalero-Romero, MC; Aguilera-Saborido, A; Navarro-Arenas, M; Carrión-Expósito, L; Quirós-López, A; Ruiz-Doblado, S; (2013a): Fundamentos teóricos de la intervención psiquiátrica y psicológica de enlace en Unidades de Rehabilitación Cardíaca (I). *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*; 105: pp. 11-19.
4. Bancalero-Romero MC, Aguilera-Saborido, A; Navarro-Arenas, M; Carrión-Expósito, L; Quirós-López, A; Ruiz-Doblado, S; (2013b): Fundamentos teóricos de la intervención psiquiátrica y psicológica de enlace en Unidades de Rehabilitación Cardíaca (II). *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*; 105: pp. 20-30.
5. Bykov, K; Schneeweiss, S; Glynn, RJ; Mittleman, MA; Bates, DW; Gagne, JJ; (2017a): Updating the Evidence of the Interaction Between Clopidogrel and



- CYP2C19-Inhibiting Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A cohort study and meta-analysis. *Drug Safety*, 40: pp. 923-32.
6. Bykov, K; Schneeweiss, S; Donneyong, MM; Dong, YH; Choudry, NK; Gagne, JJ; (2017b): Impact of an Interaction between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *American Journal of Cardiology*, 119: pp. 651-7.
  7. Blumenthal, JA; Wang, JT; Babyak, M; Watkins, L; Kraus, W; Miller, P; et al (2010): Enhancing standard cardiac rehabilitation with stress management training: background, methods, and design for the Enhanced Study (2010). *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation & Prevention*, 30: pp. 77-84.
  8. Celano, CM; Huffman, JC; (2011): Depression and cardiac disease: A review. *Cardiology Reviews*; 19: pp. 130-42.
  9. Cossette, S; Frasure-Smith, N, Lesperance, F; (2001): Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosomatic Medicine*; 63: pp. 257-66.
  10. Cowan, MJ; Pike, KC; Budzinsky, HK; (2001): Psychosocial nursing therapy following sudden cardiac arrest: Impact of two-year survival. *Nurse Research*; 50: pp. 68-76.
  11. Davidson, KW; Burg, MM, Kronish, IM; Lesperance, F; (2010): Association of anhedonia with recurrent major cardiac events and mortality one year after Acute Coronary Syndrome. *Archives of General Psychiatry*; 67: pp. 480-8.
  12. Gan, Y; Gong, Y; Tong, X; Sun, H; Cong, Y; Dong, X; et al (2014): Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BioMed Central Psychiatry*, 14: pp. 371-8.
  13. Headrick, JP; Peart, JN; Budiono, BP; Shum, DHK; Neumann, DL; Stapelberg, NJC; et al (2017): The heartbreak of depression: "Psycho-cardiac" coupling in myocardial infarction. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 106: pp 14-28.
  14. Hirsh-Rockach, B; Spectre, G; Shai, E; Lotan, A; Ritter, A; Al-Aieshy, F; et al (2015): Differential impact of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Response to Clopidogrel: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. *Pharmacotherapy*, 35: pp. 140-7.
  15. Iasella, CJ; Kreider, MS; Huang, L; Coons, JC; Stevenson, JM; (2019): Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study. *Clinical Drugs Investigation*, 39: pp. 543-51.
  16. Janeway, D; (2009): An integrated approach to the diagnosis and treatment of anxiety within the practice of Cardiology. *Cardiology Reviews*; 17: pp. 36-46.
  17. Kim, JM; Stewart, R; Lee, YS; Lee, HJ; Kim, MC; Kang, HJ; 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. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 320: pp. 350-8.
  18. Kraglund, KL; Mortensen, JK; Grove, EL; Johnsen, SP; Andersen, G; (2015): TALOS: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with Acute Stroke. *International Journal of Stroke*, 10: pp. 985-7.
  19. Labos, C; Dasgupta, K; Nedjar, H; Turecki, G; Rahme, E; (2011): Risk of Bleeding Associated with combined use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Antiplatelet Therapy following Acute Myocardial Infarction. *Canadian Medical Association Journal*, 183: pp. 1835-43.
  20. Lavoie, KL; Paine, NC; Pelletier, R; Arseneault, A; Diodati, JG; Campbell, TS; et al (2018): Relationship between antidepressant therapy and risk for cardiovascular events in patients with and without cardiovascular disease. *Health Psychology*, 37: pp. 989-99.
  21. Lesperance, F; Frasure-Smith, N; Koszycki, D; Laliberte, MA; van Zyl, LT; Baker, B; et al (2007): Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 298: 40-52.
  22. Liu, J; Son, S; McIntyre, J; Narushima, M; (2019): Depression and Cardiovascular Diseases among Canadian older adults: A Cross-Sectional Analysis of Baseline Data from the CLSA Comprehensive Cohort. *Journal of Geriatric Cardiology*, 16: pp. 847-54.
  23. Ormel, J; de Jonge, P; (2011): Unipolar depression and the progression of coronary artery disease: Toward an integrative model. *Psychotherapy & Psychosomatics*. 80: pp. 264-74.
  24. Pizzi, C; Rutjes, AW; Costa, GM; (2011): Meta-analysis of SSRI in patients with depression and coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 107: pp. 972-9.
  25. Pogosova, GC; (2002): Depression: A novel risk factor of ischaemic heart disease and predictor of coronary death. *Kardiologia*; 42: pp. 86-90.
  26. Quinn, GR; Hellkamp, AS; Hankey, GJ; Becker, RC; Berkowitz, SD; Breithardt, G; et al (2018): Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and bleeding risk in anticoagulated patients with Atrial Fibrillation: An analysis from the ROCKET AF Trial. *Journal of the American Heart Association*, 7: pp. 7-15.
  27. Ruiz-Doblado S, (2003a): Depresión Mayor, el norte perdido o el regreso a la melancolía (II). *Psiquiatría Biológica*, 10; pp. 9-16.
  28. Ruiz-Doblado, S (2003b): Psicocardiología: aspectos conceptuales y epidemiológicos. En: Mingote-Arán JC (coord.): *Psiquiatría de Enlace: Cardiología*. Barcelona, Scientific Communication Management, pp. 11-38.
  29. Serebruany, VL; (2006): Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and increased bleeding risk: Are we missing something?. *American Journal of Medicine*, 119: pp. 113-16.
  30. Vogelzangs, N; Seldenrijk, A; Beekmann, AT; (2010): Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*; 125: pp. 241-8.
  31. Wang, Y; Liu, X; Zhang, D; Chen, J; Liu, S; Berk, M; (2013): The effects of apoptosis vulnerability markers on the myocardium in depression after myocardial infarction. *BioMed Central Medicine*, 11: pp. 32-40.
  32. Wang, Y; Zhang, H; Chai, F; (2014): The effects of escitalopram on myocardial apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 during myocardial ischemia/reperfusion in a model of rats with depression. *BioMed Central Psychiatry*, 14: pp. 349-56.