

Depresión en insuficiencia cardíaca crónica: causa o consecuencia

Valentina M. Bichara¹, Jimena Santillán², Rodrigo de Rosa³, Leonel Estofan⁴

Resumen

La depresión está presente entre el 17%-37% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), generando altos costos para la salud pública. Es importante considerar que los pacientes con diagnóstico de depresión presentan un incremento 4 veces mayor en términos de mortalidad comparado con aquellos que no la presentan. Los estudios en IC se han basado en las últimas décadas en los efectos de dicha enfermedad, rehospitalizaciones, calidad de vida y costos para la salud pública, dejándose de lado factores psicosociales como la depresión, la cual tendría un alto impacto nocivo sobre los pacientes. Aun se requiere de un mayor número de estudios e investigaciones para la comprensión de esta enfermedad. La depresión clínica es un desorden que consiste en una combinación de elementos que interfieren con la capacidad de las personas para realizar sus actividades habituales. Se debe tener en cuenta que los pacientes con IC presentan ciclos que varían de períodos de estabilización a períodos de hospitalización, provocando que los síntomas depresivos se modifiquen en el corto tiempo, dependiendo del estado de salud del paciente, ya sea que se encuentre hospitalizado o entre la cuarta y sexta semana posterior al alta.

El objetivo de este trabajo es aportar información y datos basados en las investigaciones sobre depresión en IC, para considerar la necesidad de realizar el diagnóstico y aplicar un tratamiento precoz en los pacientes, mejorando la calidad de vida y evitando de esta manera la progresión de su enfermedad.

Insuf Card 2016; 11(4): 173-200

Palabras clave: Depresión - Insuficiencia cardíaca - Impacto - Mecanismos fisiopatológicos - Diagnóstico - Tratamiento

Summary

Depression in chronic heart failure: cause or consequence

Depression is present in 17%-37% of patients with heart failure (HF), generating high costs for public health. It is important to consider that patients with a diagnosis of depression present a 4-fold increase in terms of mortality compared to those who do not. In the last decades, studies on HF have been based on the effects of this disease, rehospitalizations, quality of life and costs for public health, leaving aside psychosocial factors such as depression, which would have a high harmful impact on patients. Even more research and studies are needed to understand this disease. Clinical depression is a disorder consisting of a combination of elements that interfere with people's ability to perform their usual activities. It should be taken into account that patients with HF present cycles that vary from periods of stabilization to periods of hospitalization, causing depressive symptoms to be modified in the short time, depending on the patient's health status, whether hospitalized and between the fourth and sixth week after discharge.

¹ Médico cardiólogo especialista en Insuficiencia Cardíaca. Centro Médico Galbermed. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. Vocal del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología.

² Médica. Residente de tercer año. Servicio de cardiología. Hospital Alemán. Buenos Aires. República Argentina.

³ Médico cardiólogo. Diagnóstico cardiovascular. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

⁴ Médico residente. Drexel Neuroscience Institute. Drexel University. Philadelphia. Estados Unidos de Norteamérica.

Correspondencia: Dra. Valentina María Bichara.
Email: valentinabichara@hotmail.com

Recibido: 04/04/2016

Aceptado: 18/08/2016

The aim of this paper is to provide information and data based on the research on depression in HF, to consider the need to make the diagnosis and to apply an early treatment in patients, improving the quality of life and avoiding the progression of their disease.

Keywords: Depression - Cardiac failure - Impact - Pathophysiological mechanisms - Diagnosis - Treatment

Resumo

Depressão na insuficiência cardíaca crônica: causa ou consequência

A depressão está presente entre 17%-37% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC), gerando altos custos para a saúde pública. É importante considerar que os pacientes diagnosticados com depressão têm um aumento de 4 vezes mais elevados em termos de mortalidade em comparação com aqueles que não sofrem desta doença. Nas últimas décadas, os estudos em IC foram com base nos efeitos da doença, reinternações, qualidade de vida e os custos para a saúde pública, deixando de lado fatores psicossociais, como depressão, o que teria um impacto negativo no alto de pacientes. Embora precise de um número maior de estudos e pesquisas para a compreensão desta doença. A depressão clínica é uma doença que envolve uma combinação de elementos que interferem com a capacidade das pessoas para realizar suas atividades habituais. Deve notar-se que os pacientes com IC têm ciclos que variam de períodos de estabilização à períodos de hospitalização, causando sintomas depressivos alteradas no curto período de tempo, dependendo do estado de saúde do paciente, quer estejam hospitalizados e entre a quarta e a sexta semana após a alta. O objetivo deste estudo é fornecer informação detalhada e com base em pesquisa sobre depressão em dados de IC, a considerar a necessidade de diagnóstico e implementar o tratamento precoce em pacientes, melhorando a qualidade de vida e evitando assim a progressão da sua doença.

Palavras-chave: Depressão - Insuficiência cardíaca - Impacto - Mecanismos fisiopatológicos - Diagnóstico - Tratamento

Introducción

“Es necesario el conocimiento de la enfermedad y sus efectos en los pacientes pero también entender el impacto de esos efectos en la calidad de vida de los mismos”¹.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la depresión son actualmente las dos causas más comunes de discapacidad en los países de altos ingresos y se espera que para el año 2030 llegarán a igual magnitud en el resto del mundo². En los Estados Unidos de Norteamérica, aproximadamente, unos 250.000 individuos mueren cada año a causa de insuficiencia cardíaca crónica (ICC), cifra que se ha incrementado en los últimos 40 años³. Esto se debe al mayor número de rehospitalizaciones por falla cardíaca, lo cual implica altos costos a la salud pública. Se estima que en los Estados Unidos el costo estimado excede los 20 billones de dólares anuales. Actualmente, son diagnosticados 500.000 nuevos casos cada año, estimando un total de más de 5.000.000 portadores de esta enfermedad en dicho país^{3,4}.

Por otra parte, la depresión está presente entre el 17%-37% de los pacientes con ICC⁵, generando que los indicadores económicos relacionados con ambas patologías revelen un aumento en costos de salud pública⁶, en la utilización de servicios de salud⁷ y pérdida de productividad^{8,9}. Adicionalmente, las ECV y la depresión afectan profundamente la calidad de vida en general^{10,11}, más aún para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)¹². Se podría argumentar que del estado de ánimo (y de allí la importancia de la depresión) depende el más importante y significativo motor de calidad de vida en general. Siendo

primordial considerar que los pacientes con diagnóstico de depresión presentan un incremento 4 veces mayor en términos de mortalidad, comparado con aquellos que no la presentan¹³.

La depresión en los pacientes con ICC se incrementa en aquellos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) que se encuentran hospitalizados, enlenteciendo su recuperación¹⁴ e incrementando los días de hospitalización^{15,16}; todo esto asociado a un peor pronóstico e incremento en las tasas de mortalidad¹⁷⁻¹⁹.

Van Melle y col.²⁰ demostraron que los pacientes con IC asociada a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 30% tienen un riesgo potencial de desarrollar depresión en el futuro.

La depresión en la ECV es frecuente, persistente, no reconocida y mortal. Durante los últimos 20 años, se ha encontrado que la depresión no sólo es más común en pacientes cardíacos que en la población general; sino que también, es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Esta relación entre la depresión y la morbilidad cardíaca probablemente implica efectos fisiológicos y conductuales de depresión. Afortunadamente, la detección de la depresión en pacientes cardíacos es sencilla y los métodos de diagnóstico, esencialmente, permiten el diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) y menor en otros entornos.

Los estudios en pacientes con ICC se han centrado en las últimas décadas en los efectos de dicha enfermedad, rehospitalizaciones, calidad de vida y costos para la salud pública; dejándose de lado factores psicossociales como

la depresión. Ésta tendría un alto impacto nocivo sobre los pacientes. Son muchos los estudios que encontraron que la prevalencia de depresión en pacientes con IC es desproporcionadamente elevada cuando se la compara con la prevalencia en la población general.

Los síntomas de depresión y de TDM son frecuentemente infradiagnosticados y subtratados en pacientes con ECV. Esto es de particular importancia, ya que varios estudios han demostrado que la depresión y sus síntomas asociados son un importante factor de riesgo para el desarrollo de ECV, incidiendo tanto en la tasa de morbi-mortalidad como en la calidad de vida, especialmente, luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) o el desarrollo de IC. El objetivo de este trabajo es aportar información y datos basados en las investigaciones sobre depresión en pacientes con ICC, para considerar la necesidad de realizar el diagnóstico y aplicar un tratamiento precoz en los pacientes. Revisaremos la prevalencia, la etiología, el pronóstico y las alteraciones fisiopatológicas relacionadas con las ECV en los pacientes con depresión. También, describiremos los estudios sobre el tratamiento de la depresión en pacientes con ECV. El tratamiento de la depresión en pacientes con ECV mejora su distimia y otros signos y síntomas de la depresión, mejora la calidad de vida, y tal vez incluso, aumenta la longevidad. Sobre la base de la más reciente evidencia de la investigación, se examinarán las estrategias de intervención psicosociales y farmacológicas para manejar la depresión en el contexto de las ECV, señalando la necesidad de ensayos controlados aleatorios en curso. Por último, revisaremos los beneficios potenciales de la utilización de un enfoque integrado y multidisciplinario. Proponiéndose recomendaciones para futuras investigaciones.

Criterio diagnóstico

La depresión incluye síntomas tales como una sensación de estado de ánimo disminuido, pérdida de interés o pérdida de placer en actividades, trastornos del sueño, fatiga o alteración de la concentración²¹.

Uno de los métodos más utilizados para diagnosticar la depresión con criterio es el *Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* de la *American Psychiatric Association* que ha evolucionado a lo largo de varias décadas²². Ciertos criterios se utilizan para clasificar a un individuo de padecer una distimia (trastorno del estado de ánimo), duelo (una reacción a la pérdida), trastorno de adaptación con estado de ánimo depresivo (una reacción limitada en el tiempo a un evento) o el TDM con una mayor gravedad de los síntomas asociados con la depresión. Todas estas agrupaciones sindrómicas pueden ocurrir en pacientes cardíacos.

Hay una serie de reacciones psicológicas que potencialmente pueden ocurrir después de los eventos agudos²³. El estado de ánimo depresivo se experimenta comúnmente como reacción a un evento coronario agudo, o para el

caso de cualquier enfermedad u operación que sea considerada como amenazante para la vida y el bienestar. Si los pacientes son manejados integralmente, esta depresión puede ser de carácter temporal y, por lo tanto, clasificada como un trastorno de adaptación. Por lo tanto, la forma más común de la depresión experimentada después de los eventos coronarios agudos es un “trastorno de adaptación con estado de ánimo depresivo”^{24,25}. Esto se ve en los grupos de control sin tratamiento de los ensayos aleatorios de tratamiento de depresión en pacientes cardíacos, en los que hay una marcada reducción en la depresión en el tiempo²⁶⁻²⁸.

Mientras que la prevención y el tratamiento de la depresión es importante para todos los pacientes cardíacos, los pacientes que cumplen criterios de TDM se encuentran en alto riesgo de eventos adicionales comórbidos y tienen particularmente mala calidad de vida. Por lo tanto, estos pacientes requieren especialmente una detección precoz y sensible, un diagnóstico preciso y un manejo cuidadoso²⁹⁻³².

Epidemiología

La prevalencia de la depresión en pacientes con enfermedad cardíaca es bastante variable^{33,34}. Desde hace tiempo se ha reconocido que las formas leves de depresión se encuentran en hasta dos tercios de los pacientes después de un IAM^{33,35}. Esta prevalencia es de más de dos a tres veces mayor que en la población general, aunque quizás no mucho mayor que la prevalencia en el ciclo de vida previsto para la población en general³⁶, siendo aún más frecuente en pacientes con ICC, generalmente, más del 20%, con una prevalencia relacionada con la gravedad de la clase funcional (CF), yendo desde un 10% en pacientes asintomáticos al 40% en aquellos con deterioro grave de la CF³⁷. La depresión en pacientes con IC también es un predictor independiente de mortalidad y rehospitalización³⁸. En un estudio de Suzuki y col.³⁹, dos años después de recibir un cardiodesfibrilador implantable (CDI), más de una cuarta parte de los pacientes se hallaron con depresión, y aquellos pacientes que experimentan más descargas eran los más propensos. En un reporte de Tully y Baker, en promedio, parecería que un 15-20% de los pacientes tienen TDM después de la cirugía de bypass aorto-coronario y, probablemente, otro 15% presenta depresión menor o estado de ánimo deprimido⁴⁰.

Numerosos estudios coinciden que esta alta la prevalencia de depresión en pacientes con IC, aunque determinar su frecuencia exacta depende de los criterios diagnósticos utilizados.

Etiología

Dado que la depresión es más común en pacientes cardíacos, parecería que, o bien la depresión conduce a una ECV, o la ECV conduce a depresión, o quizás ambas⁴¹.

Varios estudios han demostrado que la depresión en las ECV presenta una categoría similar a la del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (LDLc) o a la proteína C reactiva.

En promedio, los estudios etiológicos sugieren que la presencia de depresión duplica el riesgo de desarrollar una nueva ECV⁴². Barefoot y col., en un estudio longitudinal de una población de daneses nacidos en 1914, demostraron que la depresión, evaluada entre 1964 y 1974, predijo un aumento muy significativo del 70% para IAM y un aumento del 60% en la mortalidad por todas las causas en el seguimiento durante 17 años posteriores⁴³.

Otro enfoque ha sido la utilización de estudios de casos y controles. En el estudio INTERHEART (*Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries*), Yusuf y col. demostraron que los cuatro factores más importantes que contribuyen a la presentación con síndromes coronarios agudos (SCA) eran: obesidad abdominal, niveles inapropiados en la relación apolipoproteína B/apolipoproteína, tabaquismo, hipertensión arterial, factores psicosociales (predominantemente depresión, estrés y acontecimientos de la vida) y luego diabetes⁴⁴. En el grupo control, la prevalencia de un TDM fue aproximadamente la misma que en la mayoría de las poblaciones no cardíacas (7%), pero cerca de un 50% más en el grupo IAM. Sin embargo, esto sólo contribuyó con alrededor del 9% del riesgo atribuible, inferior a algunos otros factores psicosociales⁴⁵.

Existe una serie de mecanismos que incluyen alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA)⁴⁶, función y receptores de plaquetas⁴⁷ y factores de coagulopatías tales como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y el fibrinógeno, citoquinas pro-inflamatorias⁴⁸, función endotelial, factores neurohormonales y genéticos, como el mecanismo transportador de la serotonina^{49,50}. Además, la depresión está asociada con una mala adherencia al tratamiento médico⁵¹. Si bien, es probable que sean varios factores etiológicos asociados⁵².

Factores de riesgo para la depresión en pacientes cardíacos

Aunque hay algunas inconsistencias en la literatura, se han establecido varios factores de riesgo para la depresión en pacientes cardíacos. La mayoría de los estudios han encontrado que los pacientes más jóvenes, las mujeres y los pacientes con antecedentes premórbidos de depresión son más propensos a tener depresión en el contexto de las ECV⁵³⁻⁵⁷. Entre los pacientes que sufren de un SCA, además de los factores anteriores, el aislamiento social, los antecedentes previos al SCA y en algunos casos, la diabetes, también pueden aumentar el riesgo de depresión^{55,56,58-60}.

Estos factores, así como el mal estado funcional o peor grado de severidad de IC según *New York Heart Associa-*

tion (NYHA), también se han asociado a la depresión en pacientes con IC⁶¹⁻⁶³. Entre los pacientes de cirugía de revascularización miocárdica (CRM), la depresión pre-CRM se asocia más al sexo femenino, a una edad más joven, a vivir solo y a menor educación⁶⁴, y la depresión post-CRM es más fácil de predecir, como es lógico, por los síntomas pre-CRM depresivos y de ansiedad⁶⁵. Del mismo modo, entre los pacientes con un CDI, tener una menor edad y sexo femenino predicen la depresión⁶⁶; hay algunos indicios, aunque la evidencia no es definitiva, que las complicaciones del CDI están relacionadas con mayores tasas de depresión^{66,67}.

Condiciones psiquiátricas comúnmente comórbidas con depresión en pacientes cardíacos

Con respecto a los síntomas y condiciones comórbidas, los síntomas de la ansiedad y los trastornos de ansiedad formales están fuertemente correlacionados con la depresión en una amplia variedad de poblaciones de pacientes cardíacos. Síntomas elevados de ansiedad son muy frecuentes en los pacientes cardíacos, incluyendo aquellos que sufren un SCA^{68,69}, aquellos con cardiopatía isquémica estable⁷⁰, los que participan de rehabilitación cardíaca⁷¹ y los hospitalizados por patologías cardíacas diferentes, incluyendo la IC⁷².

Los trastornos de ansiedad se observan con frecuencia en una amplia gama de pacientes cardíacos⁷³ y de estos trastornos, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es el más común por lejos. Por ejemplo, el TAG estuvo concomitantemente presente en el 38% de los casos de TDM en un gran estudio de pacientes ambulatorios con EC⁷⁴. El TAG fue comúnmente asociado como comorbilidades con el TDM en los pacientes que padecían un SCA⁷⁵.

Además del TAG, el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) es común entre las poblaciones específicas de pacientes cardíacos deprimidos, especialmente los pacientes de CRM y aquellos que reciben CDI. Entre los pacientes sometidos a CRM, el TEPT se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes^{40,76}. Dao y col. encontraron que más de la mitad de los pacientes en la cirugía coronaria con TEPT tenían depresión concomitante⁷⁶. El TEPT es común (18-37% en dos estudios identificados) entre los pacientes con un CDI y se asocia frecuentemente con depresión^{77,78}. En estos pacientes, el TEPT puede deberse al evento cardíaco que requiere la colocación de un CDI o al gatillado del dispositivo en sí⁷⁹.

Los trastornos de ansiedad, especialmente el TAG, pueden estar asociados con mayor mortalidad y otros resultados cardíacos adversos, independiente de los factores de riesgo tradicionales y de depresión^{70,74,80,81}; por lo tanto estos trastornos que son tan a menudo asociados con la depresión, también deben ser tratados. Hay controversia sobre si los efectos del TAG y del TDM, afectando la ECV son aditivos. Algunos autores⁸⁰, pero no todos⁷⁰, encontraron estos efectos aditivos.

Asociación entre la depresión y la ECV

Una multitud de estudios en los últimos 15 años han confirmado que la depresión se asocia con eventos cardiovasculares, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. En individuos sanos, la depresión se ha asociado de forma independiente con el desarrollo y progresión de EC⁸⁴⁻⁸⁷ y con mortalidad relacionada con ECV⁸⁸. Los pacientes deprimidos con EC inestable parecen estar en mayor riesgo. En un estudio de van der Kooy y col.⁸⁹, la presencia de depresión post-IAM predijo eventos cardíacos recurrentes, así como en otros estudios se evidenció también una mayor tasa de mortalidad por causa cardiovascular⁹⁰⁻⁹³ y por todas las causas (2,4 veces)^{90,94}. Por otra parte, los síntomas depresivos después de un IAM se han asociado con un aumento de reingresos hospitalarios, especialmente por causas cardíacas y con una reducción de adopción de conductas de prevención secundaria, incluyendo el abandono del tabaco, la actividad física y la rehabilitación cardíaca⁹⁵⁻⁹⁸.

Respecto al momento de aparición de la depresión, un meta-análisis de 2012 encontró que la depresión era un predictor independiente de la mortalidad y la morbilidad cardíaca después de un SCA, independientemente de que la depresión estuviera presente antes o después de la aparición de la ECV; sin embargo, la depresión que aparece dentro de los siguientes 30 días de un evento cardíaco agudo fue fuertemente ligada a mayor morbilidad y mortalidad⁹⁹.

La depresión también parece tener un fuerte impacto cardiovascular en pacientes con otras formas de patologías cardiovasculares. La depresión clínicamente significativa aumenta el riesgo de IC, y en pacientes con IC establecida se relaciona con una mayor utilización de servicios de salud, hospitalizaciones más frecuentes y un aumento mayor de 2 veces en el riesgo de mortalidad^{37,100}. El aumento de los síntomas depresivos también fue vinculado a la recurrencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes tras la cardioversión de la arritmia¹⁰¹ y con aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con FA e IC¹⁰². En pacientes sometidos a CRM, la depresión se ha asociado con mayor tiempo de hospitalización¹⁰³, peores resultados funcionales^{104,105}, más complicaciones perioperatorias¹⁰³, peor calidad de vida¹⁰⁶, progresión de la enfermedad aterosclerótica¹⁰⁷, mayor tasa de rehospitalización¹⁰⁵ y la mortalidad^{40,108,109}. Finalmente, la depresión se ha asociado con mayor tasa de mortalidad, independiente de otras covariables, en pacientes con un CDI¹¹⁰.

La falta de respuesta al tratamiento para depresión parece poner a los pacientes con depresión post-SCA en mayor riesgo de eventos cardíacos recurrentes¹¹¹ por todas las causas de mortalidad¹¹². Estos resultados se exacerbaban por la presencia de ansiedad concomitantemente, asociándose de forma independiente con eventos cardíacos recurrentes y mayor mortalidad¹¹³, relacionándose con una mala respuesta al tratamiento de depresión¹¹⁴⁻¹¹⁶. Otros pacientes que también están en riesgo incluyen aquellos con anhedonia (incapacidad para experimentar placer)¹¹⁷⁻¹¹⁹

y los que tienen una personalidad tipo D (estructura de personalidad que se caracteriza por afectividad negativa e inhibición social)¹²⁰, aunque esta última asociación es objeto de controversia¹²¹.

Pronóstico

La depresión es un potente predictor de supervivencia después de un IAM^{42,92,122} y también en pacientes con IC^{38,102,123}. Pacientes con depresión después de un IAM tienen un aumento de tres veces en la mortalidad, ajustado por edad, sexo, tabaquismo, gravedad clínica utilizando la clasificación Killip-Kimball y FEVI¹²⁴. Este aumento de la mortalidad en pacientes con depresión también se ve en otros SCA¹²⁵.

Ansiedad

La ansiedad es común en las ECV⁷³ y una alta proporción de pacientes con ECV y depresión sufren un trastorno de ansiedad comórbido⁶⁹. La ansiedad se asocian independientemente con un incremento de la mortalidad en pacientes con EC, particularmente en presencia de la depresión concomitante¹²⁶. La ansiedad y la depresión comparten algunas características fisiopatológicas similares. La trayectoria cambiante de la ansiedad y la depresión después de un IAM fue descrito por primera vez hace muchos años¹²⁷. La presencia de ansiedad después de un evento cardíaco agudo predice el desarrollo posterior de la depresión¹¹⁶. Es evidente que la presencia de ansiedad junto con depresión requiera mayor consideración en la planificación adecuada de las estrategias de tratamiento.

Calidad de vida

La mejora o la restauración de la calidad de vida es un aspecto importante en el tratamiento de pacientes con ECV. Los estudios transversales de los pacientes con ECV confirman una fuerte asociación entre depresión y calidad de vida¹²⁸. Se podría argumentar que la depresión es en realidad el piloto más importante de la calidad de vida en general¹²⁹. En los pacientes con ICC, parece que la depresión predice con más fuerza la calidad de la vida que las variables sociodemográficas, el estilo de vida tales como el alcohol y el tabaco, la gravedad de la IC (utilizando la clase funcional de la NYHA, FEVI, N-terminal pro-peptido natriurético cerebral), o las comorbilidades¹³⁰. Por el contrario, factores sociales y el estado de salud también pueden predecir el desarrollo posterior de la depresión en pacientes con ICC¹³¹.

Aislamiento social

Hay muchos problemas psicosociales que son importantes para el manejo de los pacientes con ECV¹²⁹ que no

serán discutidos detalladamente; pero unos pocos serán aludidos. La asociación entre el aislamiento social y la mortalidad posterior ha sido reconocida desde hace muchos años¹³². Además, existe una estrecha relación entre depresión y aislamiento social, tanto como para tener un gran impacto en la calidad de vida, así como la mortalidad. Se ha sugerido que la disminución de la calidad de vida relacionada con el aislamiento social en pacientes con ICC podría ser mediada por la depresión¹³³. Es importante para prevenir el aislamiento social, reducir al mínimo los factores que contribuyen al mismo, tales como la pérdida del empleo^{134,135}. El apoyo social de los contenedores-cuidadores, como miembros de la familia y amigos, es muy importante. Sin embargo, ellos a su vez necesitan apoyo¹³⁶. En pacientes con ICC, se ha demostrado que la depresión es tiene un efecto mucho más perjudicial que padecer una FEVI disminuida o una mala clase funcional¹³⁷. Además, se ha demostrado que el *burnout* (síndrome que aparece como una respuesta al estrés prolongado, puntualmente cuando las demandas exceden la capacidad de respuesta de una persona) del cuidador coloca al paciente en riesgo adicional de depresión¹³⁸.

Adherencia y autocuidado

La falta de adherencia al tratamiento tiene una carga clínica y económica significativa¹³⁹. Existe una estrecha relación entre depresión y adherencia a la medicación^{51,140-142}. La tasa de no adhesión a la medicación en pacientes con ECV y depresión es probablemente el doble de la de los pacientes no deprimidos¹⁴⁰. Del mismo modo, los pacientes deprimidos tienen menos probabilidades de adherirse a los hábitos de vida beneficiosos, tales como la participación en la actividad física regular y dejar de fumar. Se ha demostrado que la mejora en la depresión está asociada de forma independiente con la percepción subjetiva de la adherencia superior a los medicamentos y comportamientos de prevención secundaria, mientras que no así con la ansiedad¹⁴³. Por lo tanto, es posible que la prevención y el tratamiento de la depresión puedan mejorar la adherencia del paciente. En un estudio aleatorizado, la mejora de la depresión no parece tener un gran impacto en la adherencia del paciente¹⁴⁴. Sin embargo, esto debe ser probado en estudios más grandes, tal vez con más intervenciones diseñadas específicamente para mejorar la adherencia. Una serie de propuestas de intervención se han sugerido para mejorar los resultados¹⁴⁵.

Neurobiología de la depresión y su contribución a la ICC

En múltiples procesos fisiopatológicos se entrelazan los TDM y las ECV^{146,147}. En particular, la depresión y la IC comparten muchos posibles mecanismos biopsicológicos¹⁴⁷⁻¹⁶⁴.

Prevalencia e impacto de la depresión en la calidad de vida en pacientes con IC

Estudios transversales

Un meta-análisis de pacientes con IC realizado por Rutledge y colaboradores³⁷ demostró una tasa de prevalencia puntual de depresión clínicamente significativa del 21,5%, una tasa de 2 a 3 veces mayor que la de la población general³⁶ (basado en entrevistas clínicas, revisión de historia clínica del paciente o inventarios de síntomas de depresión, por ejemplo, el Inventario de Depresión de Beck [BDI: *Beck Depression Inventory*]¹⁶⁵ o escala de autoevaluación de ansiedad de Zung¹⁶⁶). La tasa de prevalencia global media de la depresión menor (definida como una puntuación BDI≤10), sobre la base de 13 estudios con 5.376 participantes, fue aún mayor (35,5%)³⁷.

Seguramente, la gravedad de los síntomas de depresión varían entre las personas con subclases de IC (por ejemplo, IC sistólica o diastólica o con FEVI conservada vs disminuida). En el estudio *Depression After Myocardial Infarction*¹⁶⁷ pacientes con depresión luego de un IAM presentaban una tendencia hacia una menor FEVI, pudiendo experimentar síntomas congestivos (por ejemplo, disnea)¹⁶⁸.

Pocos estudios han examinado la influencia de las características de los pacientes seleccionados (por ejemplo, género, raza) sobre la prevalencia de depresión en pacientes con IC¹⁶⁹. En un estudio con una proporción sustancial de los participantes con IC y FEVI <40%, casi el 50% padecían depresión (según lo medido por el BDI¹⁶⁵), y de esos pacientes, más de la mitad eran mujeres¹⁶⁹. Por otra parte, en comparación con los pacientes no deprimidos con IC, los pacientes con depresión reportaron una significativa peor calidad de vida¹⁶⁹, caracterizada por *The Medical Outcomes Study 36-item short form health survey* (SF36)¹⁷⁰ y el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ)¹⁷¹.

Evangelista y col.¹⁷² mostraron los resultados de un estudio transversal con 241 pacientes con IC sistólica avanzada (7% de los pacientes era de raza negra no latina, 22,8% eran latinos y el 60,7% restante de raza blanca no latina), donde los pacientes de raza negra tenían los niveles más altos de depresión (p=0,026) en comparación con los pacientes latinos, según las mediciones del cuestionario: *9-item Patient Health Questionnaire* (PHQ-9)¹⁷³.

Impacto negativo de la depresión en pacientes con IC

Estudios longitudinales

La depresión aumenta el riesgo de IC¹⁷⁴, sobre todo en aquellos pacientes en peligro de IC (por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial sistólica)¹⁷⁵. De hecho, en un estudio de May y col.¹⁷⁶ se analizaron las historias clínicas de 7.719 pacientes que, en el momento del diagnóstico de

la EC (con $\geq 70\%$ de estenosis en arterias coronarias), no cumplían con los criterios para depresión o IC. En este estudio, la depresión se asoció con un mayor riesgo para desarrollar IC (hazard ratio [HR]=1,50; IC del 95%, 1,38 a 1,63; $p < 0,0001$)¹⁷⁶.

El estudio MIND-IT (*Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial*)²⁰ mostró que, después de un IAM, la prevalencia y la gravedad de la depresión están relacionados entre sí con el grado de disfunción cardíaca y el desarrollo de IC. Los niveles de FEVI se correlacionaron inversamente con las puntuaciones del BDI luego de 3 meses post-IAM. También se encontró una relación inversa entre FEVI y TDM, es decir, una FEVI menor se asoció con una mayor tasa de depresión entre 3 a 12 meses después del IAM ($p < 0,01$)²⁰. El análisis de regresión logística no ajustado mostró que los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa (FEVI $< 30\%$) después de un IAM tenían 4,46 veces más probabilidades (IC 95%, 2,91-6,83) de estar deprimido en comparación con aquellos con función ventricular izquierda conservada (FEVI $> 60\%$)²⁰.

En otro estudio longitudinal, DeWolfe y sus colegas¹⁷⁷ cuantificaron la relación entre los puntajes del PHQ-9 y MLHFQ en un estudio con pacientes ambulatorios. El MLHFQ evaluó la carga de enfermedad en la calidad de vida de los pacientes. Incluso cuando se controla por otros factores (por ejemplo, edad, género, FEVI, índice de masa corporal, etiología isquémica de la IC, diabetes, hipertensión, clase funcional según NYHA), lo que podría afectar a la relación entre las 2 escalas, la depresión se asoció con una peor calidad de vida¹⁷⁷.

La depresión clínicamente significativa a menudo complica el manejo de la IC (por ejemplo, aumenta la tendencia a utilizar los recursos de salud^{6,7}, las rehospitalizaciones⁸ y el desarrollo de eventos clínicos adversos). Rutledge y colaboradores³⁷, en un meta-análisis de depresión e IC, revisaron 8 estudios de cohortes independientes¹⁷⁸⁻¹⁸³, que iban de 6 meses a más de 4 años de seguimiento de la incidencia de la mortalidad y de eventos cardiovasculares asociados (por ejemplo, trasplante cardíaco) en asociación con la depresión. La estimación del riesgo agregado reveló un aumento de más de 2 veces de riesgo de mortalidad y eventos clínicos asociados para pacientes con IC y síntomas depresivos o un trastorno depresivo (riesgo relativo=2,1; IC 95%, 1,7-2,6). Sin embargo, los resultados de los estudios individuales^{179,180} indicaron que se requieren más estudios³⁷.

Una investigación más reciente ha confirmado y ampliado la asociación entre depresión e IC^{184,185}.

En el estudio *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*, con pacientes con FA y FEVI $\leq 35\%$, ambas con más de 6 meses de evolución y una historia de IC sintomática, Frasure-Smith y colaboradores¹⁰² incluyeron 974 pacientes (de los cuales el 85% eran hombres) seguidos durante más de 3 años, demostrando que el aumento de los síntomas de depresión (medido por el BDI-II¹⁸⁶ score ≥ 14) se asociaron con un aumento de la mortalidad cardiovascular (HR ajustada=1,57; IC del 95%, 0,120 a

0,207; $p < 0,001$), muerte por arritmia (HR ajustada=1,69; IC del 95%, 1,13-2,53; $p = 0,01$) y mortalidad por todas las causas (HR ajustada=1,38; IC del 95%, 1,07 a 1,77; $p = 0,01$)¹⁸⁷.

Pruebas de detección para el diagnóstico de depresión en pacientes con IC

Desafortunadamente, la depresión a menudo no se reconoce, o sea, no se diagnostica en pacientes con IC¹⁸⁸, muy probablemente debido a la superposición de los síntomas de IC (por ejemplo: disnea, cambios de peso, falta de sueño) con los síntomas neurovegetativos de la depresión (por ejemplo: disminución de la energía y la concentración, insomnio, disminución del apetito, lentitud psicomotora)¹⁸⁹. En 2008, Thombs y colaboradores³² publicaron una revisión sistemática de la exactitud de la detección de la depresión en los pacientes con EC, demostrando que al mejorar los instrumentos de detección, independientemente de los síntomas depresivos ya confirmados, se obtenía una sensibilidad que oscilaba entre el 39% y el 100% (con una media del 84%) y una especificidad que iba del 58% al 94% (media de 79%). El enfoque inclusivo (es decir, incluyendo los síntomas somáticos que se utilizan para hacer diagnóstico de depresión) ha dado lugar a una diferencia de casi 2 veces más en las estimaciones de depresión (en pacientes ancianos hospitalizados)¹⁹⁰. El enfoque exclusivo (es decir, la eliminación de los elementos somáticos suministrando una mayor especificidad) diagnosticaba un porcentaje menor^{189,190}. Se han observado tasas de mortalidad más altas en pacientes después de un IAM, quienes presentaron niveles de síntomas depresivos generalmente no considerados clínicamente significativos (es decir, score de BDI de 4-9, por debajo del límite normal de < 10 para identificar la depresión leve) e inferior a los niveles generalmente considerados predictivo de mortalidad luego de un IAM, comparados con aquellos sin depresión¹⁹¹. Lespérance y col.¹²⁴ también observaron un aumento en la mortalidad cardíaca con puntuación de BDI < 10 , mostrando una asociación dosis-dependiente entre el nivel de depresión en el transcurso de un IAM y la mortalidad cardíaca a largo plazo, independiente de los factores de pronóstico establecidos; explicándose por la mejora en los síntomas depresivos. Al igual que los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, los síntomas depresivos, dentro del rango normal para una población sana, pueden representar un factor de riesgo cardíaco en pacientes con EC¹²⁴.

La *American Heart Association*³⁰ recomienda la detección de la depresión con cualquiera de las 2 breves herramientas para detección de depresión (es decir, PHQ-2¹⁹² o el PHQ-9¹⁷³). Si la respuesta es "sí" a una o ambas preguntas sobre la PHQ-2, a continuación, se les debe pedir todos los ítems del PHQ-9. El PHQ-9 es eficiente y fácil de realizar; el PHQ-9 ha sido utilizado con éxito en las unidades de hospitalización cardíacas con buena aceptación por parte del personal y los pacientes¹⁹³.

En 2005, McManus y col.¹⁹⁴ en un estudio que utilizaba el PHQ-2 (≥ 3) y el PHQ-9 (≥ 10) dieron como resultado una excelente especificidad (92% y 90%, respectivamente), pero pobre sensibilidad (39% y 54%, respectivamente) en pacientes con EC.

Las herramientas de evaluación no están diseñados para establecer un diagnóstico, ya que no se basan en tener todos o la mayoría de los síntomas relevantes. Las herramientas más eficaces (por ejemplo, el PHQ-9¹⁹⁵) son fáciles de administrar e interpretar. Por lo tanto, estas herramientas de detección deben ser utilizadas para tomar “atajos” para identificar quién necesita una evaluación más profunda.

Los trastornos del sueño pueden aumentar el riesgo de depresión concomitante¹⁹⁶, pero la depresión no se diagnostica si el estado de ánimo deprimido o la anhedonia (incapacidad de sentir emociones positivas en una situación que normalmente debería provocar este tipo de emociones, incapacidad de ser feliz, alegre) están ausentes, incluso en un paciente con 5 ó más síntomas neurovegetativos. Los criterios para diagnosticar depresión se basan en padecer síntomas, incluyendo el estado de ánimo depresivo o anhedonia (pérdida de placer).

Después de una evaluación inicial, a los pacientes con depresión significativa se les debe evaluar el riesgo de suicidio^{197,198}.

En un estudio prospectivo de 158 pacientes ancianos con IC, Cully y col.¹⁸⁸ utilizaron un *score* de 15 ítems para la detección de depresión en atención primaria (*15 item Geriatric Depression Scale*)¹⁹⁹, relacionándolo con pacientes que recibieron tratamiento con antidepresivos. Los pacientes que dieron positivo para la depresión (durante un período de revisión de historias clínicas de 18 meses), según lo medido por este *score*, eran 3 veces más propensos a recibir, ya sea medicamentos psicotrópicos o de utilizar los servicios de salud mental¹⁸⁸.

Depresión en pacientes con insuficiencia cardíaca

La depresión clínica es un desorden que consiste en una combinación de elementos que interfieren con la

capacidad de las personas para realizar sus actividades habituales²⁰⁰.

La depresión enlentece la recuperación¹⁴, incrementa los días de hospitalización^{15,16}, asociándose a peor pronóstico y mayor tasa de mortalidad¹⁷⁻¹⁹.

La depresión afecta significativamente las medidas subjetivas de la gravedad de la IC, como la clase funcional según NYHA o la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M). A pesar de estas observaciones, son muchos los estudios que encontraron que la prevalencia de depresión en pacientes con IC es desproporcionadamente elevada cuando se la compara con la prevalencia en la población general²⁰¹.

La superposición de síntomas en los pacientes con IC y depresión requiere buscar formas alternativas de diagnóstico probable, con mayor sensibilidad que permitan alertar sobre la misma, lo que resultaría en beneficio para el paciente, al implementar precozmente el tratamiento adecuado^{182,202}.

La depresión es la condición psiquiátrica más prevalente en el mundo con alta recurrencia, a pesar del tratamiento. Según Segal y col.²⁰³, el riesgo para repetir nuevos episodios excede el 80%.

En nuestro estudio²⁰⁴, se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico de ICC, a los cuales se les realizó una evaluación psicológica con el *test* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para determinar diagnóstico probable de depresión, demostrando una alta prevalencia de depresión (57%). Este hallazgo sugeriría que son necesarias nuevas investigaciones para detectar en forma precoz esta comorbilidad y aplicar estrategias de manejo efectivas en los pacientes con ICC y depresión (Tabla 1). Coincidiendo estos hallazgos con la evidencia que sugiere que la prevalencia de depresión es alta, y quizás se incrementa aún más en individuos con ICC, fue reportada una frecuencia de hasta 77% de depresión en los mismos^{13,205}. Teniendo en cuenta que la frecuencia de depresión hallada varía de acuerdo a la población estudiada, a los métodos diagnósticos y a la clasificación utilizada²⁰³.

También, se debe tener en cuenta que los pacientes con IC presentan ciclos entre períodos de estabilización y períodos de hospitalización, esto lleva a que los sín-

Tabla 1. Cuestionario de 5 ítems de la OMS para depresión

En las dos últimas semanas	Siempre	Mayoritariamente	Más de la mitad del tiempo	Menos de la mitad del tiempo	De vez en cuando	Nunca
Estoy contento y de buen humor	5	4	3	2	1	0
Me siento tranquilo y relajado	5	4	3	2	1	0
Me siento activo y lleno de energía	5	4	3	2	1	0
Cuando me despierto me siento fresco y lleno de energía	5	4	3	2	1	0
Mi vida está llena de cosas que me interesan	5	4	3	2	1	0

Con una puntuación menor a 13 será necesario realizar más pruebas para establecer/descartar el diagnóstico de depresión. WHO 1998; Heun, Burkart, Maler, Bech, 1999.

tomas depresivos se modifiquen en el corto tiempo, dependiendo del estado de salud del paciente y de la condición en que se encuentra el mismo, hospitalizado o posterior al alta.

La ansiedad es un estado que afecta de manera negativa a los pacientes con ICC, se caracteriza por la falta de habilidad para percibir y reaccionar frente a situaciones negativas de la vida cotidiana²⁰⁶. Aunque son considerablemente menores las investigaciones sobre ansiedad en comparación a depresión, existe evidencia sugiriendo que la prevalencia de ansiedad es alta cerca de un 63%, dependiendo del subgrupo de pacientes con IC estudiado y siendo mayor dicha frecuencia en los pacientes más jóvenes²⁰⁷.

Según investigaciones, la ansiedad es predictor de deterioro de la clase funcional al año, pero no tendría influencias en la frecuencia de rehospitalizaciones y/o mortalidad^{208,209}.

Fisiopatología de la depresión en la IC

Habría pocos estudios examinando los mecanismos que actúan en la depresión y su asociación con la morbilidad y mortalidad en los pacientes con ICC. Se plantean dos caminos ligados a la depresión en ICC: conductual y fisiopatológico (Figura 1).

Mecanismos conductuales

En estos mecanismos se evidencia la relación negativa de la depresión en lo que refiere a mayor número de re-

hospitalizaciones y mayor mortalidad en pacientes con IC, observándose una falta de adherencia al tratamiento médico. La falta de cumplimiento al tratamiento médico y planes alimentarios se observó entre un 42%-64% de los pacientes, rehospitalizados por falla cardíaca²¹⁰⁻²¹². Constituyendo un predictor de presencia 3 veces mayor de falta de adherencia comparado con pacientes con IC sin depresión⁵¹.

Mecanismos fisiopatológicos

Se ha encontrado activación excesiva del sistema nervioso particularmente el sistema nervioso simpático (SNS). El estrés que presentan estos pacientes frente al manejo de las situaciones y la imposibilidad frente a las mismas acrecienta el mismo. Hay mayores niveles de noradrenalina en plasma, menor variabilidad de la frecuencia cardíaca y descarga catcolaminérgica^{213,214}. Esta activación también incrementa los factores de coagulación con mayor incremento en la formación de trombos, debido a un estado de hipercoagulabilidad y agregación plaquetaria^{215,216}, así como también, alteraciones del ritmo cardíaco y mayor incremento de arritmias cardíacas²¹⁷.

Las emociones negativas son disparadores de isquemia miocárdica. El estrés mental ocasionaría isquemia con oclusión coronaria y causa de infarto. Además la disfunción endotelial, consecuencia del incremento de catecolaminas en plasma, produciría vasoconstricción y menor velocidad de flujo coronario²¹⁸⁻²²².

A continuación desarrollaremos estos temas.

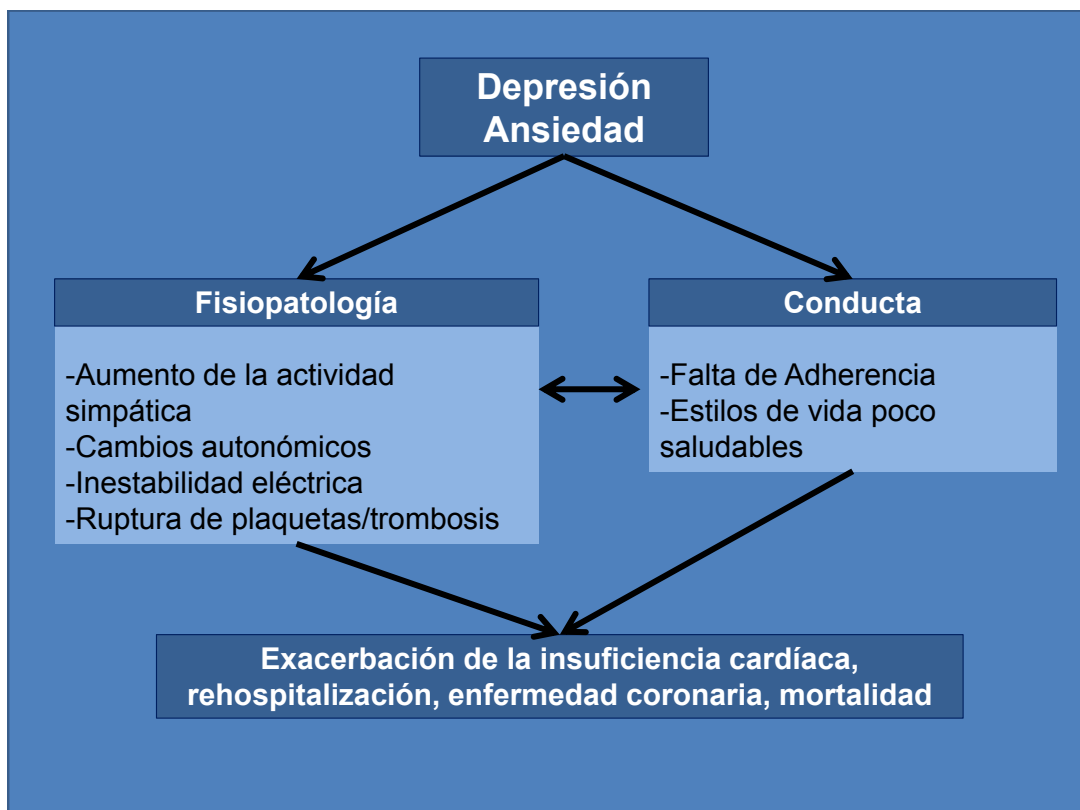


Figura 1. Mecanismos potenciales de asociación entre depresión y mal pronóstico de enfermedad cardíaca.

Disfunción neurohormonal y del sistema nervioso autónomo

Los avances en la psiquiatría biológica han incluido descubrimientos de numerosos neurotransmisores químicos, neuroendocrinos y alteraciones neuroanatómicas en la depresión. Propuesto como complementos importantes en el diagnóstico de los sujetos deprimidos, algunos de estos marcadores biológicos puede reflejar alteraciones fisiopatológicas importantes que contribuyen a la mayor vulnerabilidad de los pacientes con depresión hacia una ECV. Éstas incluyen: hiperactividad simpático-suprarrenal, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), inestabilidad ventricular e isquemia miocárdica inducidas por estrés mental y alteraciones plaquetarias²²³. Dos componentes centrales principales a la respuesta al estrés (observado por Cannon en 1911²²⁴) y al *síndrome de adaptación general* (descrito por Selye²²⁵), son el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (EHHS) y el sistema simpático-suprarrenal (SSS). En respuesta al estrés, las neuronas hipotalámicas que contienen el factor liberador de corticotrofina (CRF: *corticotropin-releasing factor*) aumentan la síntesis y liberación de corticotrofina (ACTH), β -endorfina y otra pro-opiomelanocortina, productos de la región anterior de la glándula hipófisis. Muchos estudios han documentado la evidencia de la hiperactividad del EHHS en los pacientes con TDM libres de medicación, tales como: concentraciones elevadas de CRF en el líquido cefalorraquídeo²²⁶⁻²³¹, brote de la respuesta de ACTH a la administración de CRF, la no supresión de la secreción de cortisol después de la administración de dexametasona, hipercortisolemia y crecimiento de las glándulas adrenales e hipófisis, así como la evidencia directa de un aumento del número de neuronas hipotalámicas con CRF en el tejido *postmortem* de los pacientes con depresión en comparación con los controles^{232,233}.

Es conocido de hace larga data que la administración de corticosteroides induce hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (HTA). Otras acciones de los esteroides, favoreciendo la aterosclerosis, incluyen las lesiones de las células endoteliales de los vasos²³⁴, de la íntima²³⁵⁻²³⁷ y la inhibición de la cicatrización²³⁸. De hecho, las concentraciones de cortisol plasmático elevadas por la mañana se han correlacionado significativamente con aterosclerosis coronaria moderada a severa en jóvenes y pacientes de mediana edad²³⁹.

Muchos pacientes con TDM también presentan una alteración funcional del SSS. En conjunto, la médula suprarrenal y el SNS comprenden el SSS. A pesar de que la regulación del SSS por parte del sistema nervioso central (SNC) es sólo parcialmente caracterizado, las neuronas hipotalámicas que contienen CRF proporcionan estímulos a varios centros autónomos implicados en la regulación de la actividad simpática²⁴⁰⁻²⁴².

Los impulsos nerviosos de los centros de regulación en el SNC controlan la liberación de catecolamina del SSS. Condiciones fisiológicas y patológicas provocan la activación del SSS, entre ellas: actividad física, isquemia coro-

naria, IC y estrés mental. La epinefrina o adrenalina (Adr) plasmática proviene de la glándula suprarrenal, mientras que las concentraciones de norepinefrina o noradrenalina (NA) en plasma son secretadas por en gran parte por las terminales nerviosas simpáticas, el resto de la NA es proporcionada desde la médula de la glándula suprarrenal y células cromafines extra-adrenales. Las concentraciones de NA plasmática periférica se determinan no sólo por la frecuencia de liberación de las terminaciones del SNS, sino también por la recaptación en las terminales presináptica, la degradación metabólica local y la redistribución en múltiples compartimentos fisiológicos.

La hipersecreción de NA en la depresión unipolar se ha documentado por las elevadas concentraciones de NA y sus metabolitos en plasma y en orina²⁴³⁻²⁴⁶. No sólo los pacientes con depresión presentan elevadas concentraciones plasmáticas de NA basales, sino que aquellos con melancolía presentan aún mayores concentraciones en plasma de NA cuando son sometido a pruebas ortostáticas comparados con sujetos de control normales y pacientes con depresión, pero sin melancolía²⁴⁷. Además, los pacientes con depresión que son sometidos a la prueba no supresora (dosis bajas) de dexametasona presentan concentraciones plasmáticas de NA basales y por estímulo con frío significativamente más elevadas que los pacientes con depresión que son sometidos a la prueba supresora (dosis alta) de dexametasona²⁴⁷.

Por lo tanto, la hiperactividad SSS parece representar un marcador de depresión, reflejando el aumento de la liberación de CRF dentro el SNC y contribuyendo al desarrollo de ECV como consecuencia de los efectos de las catecolaminas sobre el corazón, los vasos sanguíneos y las plaquetas. La activación del SSS modifica la función de las plaquetas circulantes por acción directa sobre ellas e indirectamente por cambios inducidos por las catecolaminas sobre factores hemodinámicos (aumento del estrés de cizallamiento vascular), lípidos circulantes y la inhibición de la síntesis de eicosanoides vasculares²⁴⁸⁻²⁵⁴. Los metabolitos del ácido araquidónico, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, contribuyen a diversas funciones circulatorias y hemostáticas, tales como la inhibición de la agregación plaquetaria, la contractilidad y permeabilidad vascular²⁵⁵.

Frecuentemente, los pacientes jóvenes hipertensos²⁵⁶ y sujetos con gasto cardíaco en el límite superior normal, que posteriormente evolucionan a HTA con resistencia vascular sistémica elevada, presentan niveles elevados de NA en plasma²⁵⁷.

Incluso se ha encontrado que los pacientes con depresión y normotensos presentan una frecuencia cardíaca (FC) en reposo más elevada con el ortostatismo y después de la realización de ejercicio, comparados con controles normales. Estos pacientes con depresión también presentan mayores concentraciones plasmáticas de NA y serotonina en reposo²⁵⁸.

La activación neurohormonal juega un papel particularmente importante en la conexión entre la depresión y la IC. Los niveles de catecolaminas circulantes (por ejemplo, epinefrina y norepinefrina) se encuentran elevadas en pacientes

con IC, especialmente en aquellos con IC descompensada, relacionándose mayores niveles de norepinefrina con una mayor mortalidad en esta enfermedad^{259,260}. Además, los incrementos en plasma, así como los niveles de líquido cefalorraquídeo de norepinefrina se han observado en pacientes con TDM en la medida de ser capaz de causar aumento de la mortalidad en la IC²⁶¹. Las anomalías en el EHHS también pueden desempeñar un papel importante, como el cortisol (y aldosterona), vinculados de forma independiente con la mortalidad en la IC y los pacientes con depresión que presentan niveles elevados de cortisol²²⁶⁻²³³. Tal hipercortisolemia y otras anomalías relacionadas con el EHHS en la depresión, pueden inducir o empeorar otras ECV, ya que estas alteraciones están asociadas con el desarrollo y progresión del síndrome metabólico, una condición caracterizada por dislipidemia, obesidad, HTA y resistencia a la insulina, vinculados con mayor morbilidad y mortalidad cardíaca.

Más allá de los niveles elevados de catecolaminas y cortisol circulante, otras anomalías en el sistema nervioso autónomo (SNA) también pueden contribuir a la relación entre depresión y ECV. Puesto que el corazón está inervado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, la interacción entre estas dos fuerzas opuestas ayuda al corazón a hacer cambios en respuesta a factores de estrés. Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o IC presentan un patrón de aumento de la actividad simpática y disminución de la parasimpática; esto se manifiesta por disminución de la sensibilidad barorreflexa y disminución de la variabilidad de la FC²⁶². Este patrón de disfunción autonómica se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con IC²⁶² y SCA más frecuentes²⁶²⁻²⁶⁴ y mayores tasas de FA recurrente después de la cardioversión¹⁰¹. En estudios con animales, un patrón de disfunción autonómica se asoció con mayores tasas de fibrilación ventricular durante los episodios isquémicos recurrentes²⁶⁵, representando un mecanismo por el cual la disfunción autonómica conduce a una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes cardíacos.

Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Las alteraciones de la actividad del SNA, como lo demuestra la reducción de la VFC, representan otro posible mecanismo que contribuye a la disminución de la supervivencia de los pacientes con depresión y ECV. Posiblemente, las fluctuaciones de latido a latido en los parámetros hemodinámicos reflejan la respuesta dinámica de los sistemas de control cardiovasculares a una innumerable cantidad de perturbaciones fisiológicas, como las fluctuaciones de la FC asociadas con la respiración. Por lo tanto, las fluctuaciones de la FC pueden proporcionar una medida del funcionamiento de la rápida respuesta del SNA (simpático y parasimpático) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La homeostasis cardiovascular, fisiológicamente, se encuentra en equilibrio mediante el SNA a través de presorreceptores y quimiorreceptores

para mantener estable la FC, la conducción aurículo-ventricular y la contractilidad, así como también sobre la vasculatura periférica, regulando la presión arterial y el tono vasomotor venoso, todo ello modulado a su vez por el sistema humoral (SRAA, etc.)²⁶⁶.

En base a que la FC varía con cada latido, la VFC es la variación, en tiempo, entre los latidos sucesivos del corazón, es decir los intervalos R-R. La capacidad aeróbica, por ejemplo, influye en la VFC y refleja la interacción y el equilibrio entre el SNA simpático y el SNA parasimpático, regulando el ritmo cardíaco.

La VFC es un índice no invasivo de la acción vagal tónica que regula al corazón. Por ejemplo, con un tono vagal disminuido, la actividad simpática aumentada o ambas se ocasiona una disminución de la VFC y se predispone a la fibrilación ventricular (FV). La VFC se encuentra disminuida después de un IAM, recuperándose en un plazo de 6 a 12 meses posteriores, aunque permanece más baja que en individuos normales. En un IAM, es frecuente la destrucción de fibras nerviosas con el resultado local de reducción del tono vagal; un vaso ocluido se asocia con un menor tono vagal y mayor mortalidad. La VFC parece ser un marcador superior a la FEVI para pronosticar eventos arrítmicos, y su combinación con los otros marcadores de riesgo permite mejorar la exactitud predictiva positiva. El control de la VFC se realiza principalmente a través de la vía colinérgica parasimpática del nervio vago²⁶⁷. El control de la FC está regulado por el hipotálamo, el sistema límbico y el tronco cerebral. Numerosos neurotransmisores del SNC están implicados en la modulación de la VFC, incluyendo la acetilcolina, la NA, la serotonina y la dopamina²⁶⁸.

En los corazones normales con buena función cardíaca, se observa un alto grado de VFC, mientras que la VFC puede estar disminuida significativamente en los pacientes con EC o IC²⁶⁹. Por otra parte, el riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) después de un IAM es significativamente mayor en los pacientes con una disminución de la VFC²⁷⁰⁻²⁷⁵.

La VFC es uno de los muchos factores pronósticos post-IAM (otros son: edad, FEVI, arritmias, etc.). Sin embargo, su valor predictivo positivo es moderado si se considera aisladamente²⁷⁶⁻²⁷⁸. De los muchos factores arritmogénicos, el tono autonómico es el más difícil de medir²⁷⁸, de allí el interés en la VFC. El análisis espectral de las mediciones de la VFC se utiliza también para medir el control del SNA del nódulo sinusal²⁷⁹⁻²⁸² y la arritmia sinusal respiratoria²⁸³⁻²⁸⁵.

En pacientes con depresión, se ha observado una disminución de la VFC en comparación con pacientes sin depresión^{269,286}, aunque existen reportes discrepantes^{287,288}. En los pacientes con EC confirmada angiográficamente, la disminución de la VFC evaluada con Holter de 24 horas fue significativamente más frecuente en pacientes con depresión comparados con pacientes sin depresión²⁸⁹. Esta disminución de la VFC probablemente refleje una disminución del tono parasimpático, predisponiendo a arritmias ventriculares y a mortalidad cardiovascular en pacientes con ECV y TDM²⁹⁰. Balogh y col.²⁹¹, en un n

estudio sin grupo control), demostraron la normalización de la reducción de la VFC en pacientes con depresión después de un tratamiento eficaz.

La importancia pronóstica inducida por los antidepresivos en mejorar esta disminución de la VFC de los pacientes con depresión sigue siendo una zona de duda. Esperándose que las futuras investigaciones dilucidan esta zona.

Isquemia miocárdica e inestabilidad ventricular frente al estrés mental

Durante mucho tiempo se ha pensado que la combinación de un miocardio vulnerable después de un IAM o angina inestable, asociados a una excitación emocional negativa puede desencadenar arritmias ventriculares fatales²⁹². La interacción de estos factores en pacientes con EC está siendo permanentemente evaluada. Jiang y colaboradores²⁹³ realizaron un seguimiento a 126 pacientes con EC durante 1 a 5 años. En este estudio, fue inducida isquemia miocárdica por estrés mental en pacientes con EC, asociándose con tasas significativamente elevadas de eventos cardíacos fatales y no fatales, independientemente de la edad, FEVI basal e IAM anterior. Este estudio plantea la hipótesis que la relación entre el estrés psicológico y los eventos cardíacos adversos está mediada por la isquemia miocárdica; pero, aunque la isquemia miocárdica sea probablemente el factor más significativo en la predisposición a la inestabilidad ventricular, también contribuyen otros factores.

Los mecanismos de control de SNC pueden reducir significativamente el umbral y así facilitar a una FV²⁹⁴. Interpretándose que la FV es el mecanismo por el cual se produce la MSC, que a su vez es la causa más común de mortalidad entre los pacientes con EC²⁹⁵.

El estrés psicológico predispone a tener una actividad ventricular anormal (arritmias), reduciendo el umbral del período vulnerable ventricular, incluso hasta el punto de provocar una FV. El nervio vago, sin embargo, ejerce una actividad antiarrítmica por acción directa sobre el miocardio ventricular y la interferencia con la actividad simpática²⁹⁶.

El aumento de la actividad parasimpática tiene un efecto protector sobre el miocardio desestabilizado eléctricamente por aumento del tono adrenérgico²⁹⁵.

Los esfuerzos psicológicos y físicos pueden provocar una respuesta de estrés (o de desadaptación); es decir, el organismo reacciona a las fuerzas perjudiciales que perturban la homeostasis fisiológica^{297,298}. El estrés psicológico en pacientes con EC aumenta la actividad ectópica ventricular y el riesgo de padecer una FV^{299,300}. Hay varias similitudes entre la respuesta al estrés y al TDM. Ambos pueden ser caracterizados por el aumento de la presión arterial y la FC, así como al aumento de la excitación y al gasto de energía³⁰¹.

Es importante resaltar, que tanto para la respuesta al estrés como para la depresión, existen 2 estructuras críticas del cerebro, el *locus coeruleus* y el núcleo central de la amígdala, ambos a su vez inervados por las terminales

nerviosas que contienen CRF^{302,303}. La respuesta al estrés y al TDM se diferencia, sin embargo, en algunos aspectos. En la depresión, la respuesta al estrés habitual parece escalar hasta un estado patológico³⁰⁴⁻³⁰⁵, no pudiendo responder adecuadamente a las respuestas contrarreguladoras habituales, resultando en una versión sostenida de un fenómeno habitualmente transitorio (tales como hiperactividad del EHHS).

En 1995, Frasure-Smith y colaboradores⁹¹ propusieron que la depresión empeora el pronóstico después de un IAM, especialmente a través de arritmias ventriculares. El riesgo de MSC asociada con síntomas depresivos significativos presentó un porcentaje mayor entre los pacientes con 10 ó más extrasístoles ventriculares por hora (60% de estos pacientes murieron dentro de los 18 meses), sugiriendo a la arritmia como el vínculo entre la depresión y la MSC⁹¹. Los pacientes con depresión y EC no son más propensos a tener arritmias que los pacientes con EC y sin depresión, pero el riesgo asociado a la depresión define el pronóstico. En este estudio, los pacientes sin depresión experimentaron un pequeño aumento en el riesgo asociado con arritmias, incluso en aquellos con FEVI disminuida⁹¹. Por lo tanto, el impacto pronóstico puede estar más relacionado a la depresión que a las arritmias.

En el estudio CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) en 1991³⁰⁶, la supresión de la frecuencia de arritmias ventriculares en pacientes post-IAM con encainida, flecainida o placebo no redujeron, sino que aumentaron el porcentaje de mortalidad; a pesar de que los estudios previos habían revelado que las arritmias ventriculares estaban asociadas con un aumento de la mortalidad después de un IAM. El tratamiento de la depresión puede ser el componente necesario para mejorar la supervivencia en pacientes con arritmias ventriculares prematuras.

Aumento de la agregación y de la actividad plaquetaria

Los efectos adversos de la depresión incluyen ser también a las alteraciones de las plaquetas. Markovitz y Matthews³⁰⁷ propusieron que las respuestas de plaquetas frente al estrés psicológico podrían dar lugar a eventos isquémicos de la arteria coronaria. Esta asociación entre la activación de plaquetas y la enfermedad vascular fue avalada por estudios que relacionan la enfermedad cerebrovascular y la depresión. Los estudios de la tercera edad (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*) estudiaron prospectivamente a 10.294 personas de 65 años y mayores durante de 6 años y determinaron que las tasas de accidente cerebrovascular (ACV-stroke), ajustados por edad, discapacidad física y otros trastornos médicos, fueron 2,3 a 2,7 veces mayores en las personas diagnosticadas con *altos niveles de síntomas depresivos* frente a aquellos con *bajos niveles de síntomas depresivos*³⁰⁸.

En otro estudio prospectivo³⁰⁹, Morris y col. evaluaron a 103 pacientes con ACV por TDM o distimia, aproximadamente, 2 semanas después del evento. Estos pacientes

presentaron una probabilidad de óbito de 3,4 veces más que los pacientes sin depresión ($p=0,007$) durante un período de seguimiento de 10 años, incluso después de controlar varias variables (edad, comorbilidad médica, tipo de ACV y localización de la lesión) ($p=0,03$).

Las plaquetas desempeñan un papel central en hemostasis, trombosis, desarrollo de aterosclerosis y síndromes coronarios agudos³¹⁰ a través de su interacción tanto con componentes del endotelio del vaso dañado, como con los factores de coagulación plasmáticos, principalmente la trombina. Las plaquetas contienen adrenérgicos, serotoninérgicos y receptores dopaminérgicos. A través de la estimulación de los alfa2-adrenoceptores en la membrana de las plaquetas, se incrementan los niveles circulantes de catecolaminas (0,4 nmol/L), potenciándose los efectos de otros agonistas y, a concentraciones más altas, iniciar la respuesta de plaquetas, incluyendo la secreción, la agregación y la activación de la vía del ácido araquidónico. Después de una lesión del endotelio vascular, las plaquetas y los leucocitos circulantes atacan a la nueva capa subendotelial que se encuentra expuesta. La adhesión de las plaquetas al colágeno (y otros componentes de la matriz subendotelial), expuestos en el área denudada del endotelio vascular, junto con la trombina estimulan la activación de las plaquetas y convierten los complejos de membrana de las plaquetas GPIIb/IIIa en receptores funcionales para el fibrinógeno. La activación también se acompaña de extrusión o secreción de contenido de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas en el medio extracelular.

Las plaquetas activadas por la lesión en la pared del vaso aceleran la formación local de la trombina y liberan una variedad de productos de sus gránulos de almacenamiento, incluyendo los factores quimiotácticos y mitogénicos que inducen la migración de leucocitos de la sangre y la proliferación celular vascular. Estos productos de plaquetas secretadas, tales como el factor plaquetario 4, la beta-tromboglobulina y la serotonina, estimulan y reclutan a otras plaquetas, causando más agregación plaquetaria y de forma irreversible, llevando a la formación de un trombo. Las plaquetas también contribuyen al daño vascular mediante la estimulación de la captación de lipoproteína por los macrófagos y mediante vasoconstricción a través de la producción y/o liberación de sustancias tales como el tromboxano A₂, factor activador de plaquetas y la serotonina²⁵⁸. 96 Varios estudios clínicos han confirmado la importancia de la plaqueta en el daño vascular³¹¹⁻³¹³; por ello, los fármacos antiagregantes plaquetarios son útiles en la prevención y el retardo de la progresión secundaria de las lesiones ateroscleróticas³¹⁴.

La susceptibilidad aumentada de la activación de las plaquetas de los pacientes con depresión podría ser un mecanismo por el cual se incrementaría el riesgo para de ECV y ACV y/o la mortalidad después de un IAM³¹⁵. En otro reciente estudio piloto, 21 pacientes que padecían ECV y TDM presentaron un aumento de la activación plaquetaria medida por las concentraciones plasmáticas marcadamente incrementada de la secreción de produc-

tos del factor plaquetario 4 y beta-tromboglobulina en comparación con 17 sujetos de control sanos y 8 pacientes sin depresión con ECV³¹⁶. Aunque los mecanismos responsables siguen siendo desconocidos, posiblemente la susceptibilidad aumentada a la activación plaquetaria y la secreción subyacente aumente la vulnerabilidad a ECV y/o mortalidad después de un IAM en los pacientes con depresión.

La serotonina secretada por las plaquetas induce tanto la agregación plaquetaria como la vasoconstricción coronaria, ambos mediados por los receptores 5HT₂. Especialmente la vasoconstricción ocurre cuando los mecanismos de regulación de la relajación vascular por parte de las células endoteliales normales fallan, esto acontece en la EC³¹⁶⁻³¹⁸.

De hecho, en la HTA esencial, los niveles elevados de colesterol en plasma, la edad avanzada y el tabaquismo, son conocidos factores que predisponen al desarrollo de ECV, contribuidos por la secreción de serotonina mediada por la activación plaquetaria. Además, esta secreción de serotonina también ha sido descrita en los trastornos afectivos, especialmente en los TDM. Una considerable evidencia se ha acumulado en estas últimas décadas en apoyo a la hipótesis que alteraciones del SNC y de las funciones serotoninérgicas de las plaquetas se producen en pacientes con depresión³¹⁹.

La secreción de serotonina mediada por la activación plaquetaria puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis, trombosis y vasoconstricción. Incluso, a pesar de que la serotonina es un débil agonista plaquetario, se amplifica notablemente su reacción plaquetaria por una variedad de otros agonistas tales como difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A₂, catecolaminas o trombina. Por acción sobre los receptores 5HT₂, la serotonina mejora la extensión de la agregación de plaquetas y la liberación de los productos de gránulos de almacenamiento de las plaquetas y metabolitos del ácido araquidónico en respuesta a concentraciones de agonistas ineficaces³¹⁸. Tal respuesta serotoninérgica de las plaquetas se produce a bajas concentraciones aumentando cuando se libera serotonina de las plaquetas sometidas a estrés de cizallamiento³²⁰ y por la activación plaquetaria por contacto con una lesión de la pared arterial³²¹⁻³²⁷.

Se ha encontrado que pacientes con depresión presentan reducciones significativas en el número de plaquetas y sitios de serotonina del cerebro tal como se detecta por la unión de clorhidrato de imipramina³²⁸⁻³³¹, así como con un ligando más selectivo: hidrocloreuro de paroxetina^{319,332}.

Las plaquetas de los pacientes con depresión presentan un significativo aumento las concentraciones de calcio intracelular libre después de la estimulación de serotonina en comparación con los controles³³³⁻³³⁷. De este modo, las plaquetas con concentraciones de calcio intracelular libre elevadas, como las observadas en los pacientes con depresión, podrían presentar una mayor activación en comparación con sujetos normales en condiciones basales o en respuesta a la agregación inducida por el estrés de cizallamiento. Serán necesarias futuras investigaciones

para confirmar la interconexión de los mecanismos fisiopatológicos de la hiperactividad simpático-suprarrenal, de la exagerada reactividad de las plaquetas y de las alteraciones en el sistema de la serotonina plaquetaria en los pacientes con depresión y a la probabilidad de desarrollar ECV.

La adhesión, activación y agregación plaquetaria son componentes importantes de la enfermedad cardíaca, y el aumento de actividad de las plaquetas puede conducir a episodios coronarios. La serotonina juega un papel clave en la biología de las plaquetas a través de su unión con el receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT) de las plaquetas. En las arterias ateroscleróticas, la serotonina conduce a la agregación plaquetaria³³⁸⁻³⁴⁷. Además, los niveles elevados de serotonina en la sangre predicen EC y futuros eventos cardíacos isquémicos en pacientes con sospecha de EC³⁴⁸. Los ISRS, que teóricamente agotan las reservas de serotonina de las plaquetas mediante la inhibición de la captación plaquetaria de serotonina, también disminuye la agregación y la actividad de las plaquetas *in vitro* y en pacientes con EC^{349,350}. En conjunto, estos hallazgos dan crédito a la teoría de que la serotonina, a través de su actividad en la agregación plaquetaria, se asocia con la isquemia de miocardio y otros eventos cardíacos.

La disfunción plaquetaria también se produce en pacientes que sufren TDM o menor; los pacientes con depresión tienen anomalías en la sangre y en los niveles de serotonina plaquetaria³⁵¹, aumento de las concentraciones del receptor de serotonina plaquetaria^{352,353} y los niveles anormalmente bajos de serotonina en plaquetas transportadoras³⁵⁴, sugiriendo que sus plaquetas son más sensibles a la serotonina y menos capaces para removerlo de la circulación sanguínea. Además, hay evidencia que sugiere que las plaquetas de pacientes depresivos son hiperactivas^{351,355-357}. Esta disfunción serotoninérgica y plaquetaria podría mediar el aumento de riesgo de eventos isquémicos en estos pacientes.

Inflamación

La contribución de la inflamación en el desarrollo global de ECV, y en especial los eventos cardíacos agudos, se encuentra bien documentada. Las citoquinas inflamatorias se han asociado con la formación de la placa aterosclerótica, su progresión y ruptura; como tales, son los principales contribuyentes a la patogénesis de la EC, de SCA, de angina inestable y de IAM^{358,359}. Además, la inflamación juega un papel clave en la patogénesis de ciertos tipos de IC^{360,361}. En general, las citocinas inflamatorias: proteína C reactiva (PCR) en EC e interleucina-6 (IL-6) en IC, han sido predictivas de la mortalidad cardiovascular y la progresión de la ECV en individuos sanos⁸⁸ y en pacientes con EC³⁶² e IC³⁶³⁻³⁶⁵.

La depresión también se ha relacionado con el aumento de los niveles de citoquinas (específicamente PCR, IL-1 e IL-6), tanto en pacientes con y sin antecedentes de ECV³⁶⁶⁻³⁶⁸. En un estudio donde se reclutaron 908 pacientes sin ECV conocida, Kop y col.⁸⁸ encontraron que la depresión predice la mortalidad cardiovascular; el control de los mar-

cadore inflamatorios reduce esta asociación en un 12,7%, sugiriendo que la inflamación contribuye en parte a los efectos de depresión sobre la mortalidad cardiovascular. Del mismo modo, en un estudio de 559 mujeres con sospecha de isquemia cardíaca, Vaccarino y col.³⁶⁹ encontraron que la depresión predice eventos cardiovasculares, y el control de los factores inflamatorios (PCR, IL-6) redujo esta asociación en un 20%, sugiriendo de nuevo una pequeña, pero significativa contribución a los efectos de la depresión en los eventos cardíacos.

Hay al menos dos posibles mecanismos por los que la inflamación, la depresión y la ECV están ligados. El primero es la interacción neurohumoral e inmunológica. Por lo tanto, en la depresión, las acciones de la serotonina reducidas sobre los receptores pueden estar vinculados a un aumento de las citoquinas y a posteriores efectos sobre los eventos cardiovasculares^{370,371}. En segundo lugar, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias (por ejemplo, interferón-gamma) se asocian con aumento de la actividad de una enzima que degrada el triptófano (un precursor de la serotonina) a quinurenina en pacientes con ECV³⁷². Esto probablemente provoca niveles más bajos de serotonina, pudiendo representar otro enlace mecánico que conecta la inflamación a la depresión en pacientes con ECV.

Factores de comportamiento

Los factores de comportamiento están involucrados, sin duda alguna, en la relación entre la depresión y la ECV. Los pacientes con depresión son menos propensos a involucrarse en comportamientos que promueven la salud, incluyendo el mantenimiento de una dieta saludable^{97,373}, ejercicio regular^{97,374}, adherencia a los tratamientos^{97,373,375}, reducción del estrés⁹⁷ y programas de rehabilitación cardíaca luego de un IAM^{376,377}. Estos pacientes también tienen más dificultad para bajar su colesterol después de un IAM³⁷⁸. La falta de adherencia al tratamiento y a la aptitud física están asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en ciertas poblaciones^{379,380}, y esto, además, sugiere que los cambios de comportamiento asociados con la depresión pueden estar asociados con progresión de EC e IC en pacientes con y sin ECV establecida. La reducción de la adherencia a los comportamientos de prevención secundaria clave en pacientes cardíacos con depresión puede ser modificable con el tratamiento de los síntomas depresivos³⁷³.

Diagnóstico probable de depresión

El diagnóstico de depresión en pacientes con IC presenta dificultades, dado que los síntomas depresivos son a veces minimizados por los médicos clínicos o generalistas y atribuidos a la capacidad funcional disminuida de estos sujetos. Como el hecho de presentar un episodio de depresión se asocia con una peor evolución de la enfermedad cardiovascular, los profesionales deben ser capaces de diagnosticar la depresión en estos pacientes sustentándose

Tabla 2. Criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor según DSM-IV

Cinco (o más) de los síntomas siguientes durante un período de 2 semanas y representan un cambio respecto del desempeño previo; por lo menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer.

A	(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros. (2) Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días. (3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días. (5) Agitación o retraso psicomotores casi todos los días. (6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días. (7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo). (8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros). (9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.
B	Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
C	Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.
D	Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo hipotiroidismo)
E	Los síntomas son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos psicomotor.

en los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*²² y utilizando entrevistas estructuradas para tal fin. (Tabla 2)

En pacientes con ICC, la prevalencia de depresión mayor estaría entre un 14-26%^{38,381-383}; sin embargo, los síntomas depresivos aislados pueden ser detectados entre un 24-85% de los pacientes^{38,381,384-388}.

Estudios recientes muestran a la depresión como un factor de riesgo independiente de mortalidad^{13,382,384,389,390}.

Por lo menos un 30-50% de los síndromes depresivos en pacientes ambulatorios no son diagnosticados^{391,392}.

Una de las razones por la cual no se diagnostica la depresión, y por lo tanto no se trata, sería la similitud con la sintomatología de la ICC. Atribuyéndose a la primera síntomas como fatiga, pérdida de energía, problemas de concentración, aprendizaje y memoria, pérdida o ganancia de peso y trastornos del sueño^{29,391}.

La depresión también estaría malinterpretada como una reacción psicológica a una enfermedad física, siendo subestimado en estos casos el tratamiento con antidepresivos. Otro motivo podría ser que el médico tratante no tendría en cuenta ciertos síntomas al hacer el interrogatorio, y el paciente podría no notar sus síntomas o tan sólo no comunicarlos^{29,391}.

Los desordenes depresivos en pacientes con ICC estarían asociados a mayor incidencia de IAM y muerte súbita por causa cardíaca³⁹¹. Además, la depresión ha sido identificada como uno de los predictores más fuertes de deterioro de la función cardíaca, por ejemplo de la clase funcional

(NYHA), síntomas cardíacos y funciones psicosociales^{23,385}. Havranek y col.³⁸⁵ identificaron 4 factores de riesgo independientes para desarrollar síntomas depresivos en pacientes con ICC: vivir solo, abuso de alcohol, situación económica baja a causa de grandes costos sanitarios, mal estado de salud al inicio de la enfermedad. De estos factores la falta de cuidados por terceros fue identificado como el mayor factor psicosocial que contribuye a la depresión en la ICC³⁸³ (Tabla 3).

En pacientes con ICC, es importante reconocer los llamados *signos depresivos ocultos*: en lugar de la usual tristeza, baja autoestima, sentimiento de culpa u otra expresión emocional del ánimo depresivo, la persona manifiesta irritabilidad emocional (enojo, hostilidad, llanto o ira), así como también ansiedad, excesiva preocupación, múltiples problemas hipocondríacos. Además, la falta de energía, la fatiga inusual y el insomnio pueden ser síntomas semejantes a los de pacientes con IC, que usualmente sufren de disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio y

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de depresión en insuficiencia cardíaca

Orgánicos	No orgánicos
Mujeres	Poco soporte emocional
Pacientes ancianos	Aislamiento social
Abuso de alcohol	Falta de medios
Insuficiencia cardíaca avanzada	Bajo nivel socioeconómico

edema, confundiendo los mismos³⁹³. Sin embargo, es importante considerar que la depresión influye de manera subjetiva al momento de cuantificar la clase funcional, la PM6M y la gravedad de la IC, parámetros que dependen en gran medida de la percepción del paciente. Todo ello genera dudas al momento de plantearnos el diagnóstico de depresión³⁹⁴.

Identificación de la depresión en pacientes cardíacos

A pesar de la existencia de tratamientos eficaces y seguros para la depresión en pacientes cardíacos, ésta sigue siendo poco reconocida y subtratada en esta población^{395,396}. En un estudio de pacientes post-IAM, menos del 15% de los pacientes con depresión fueron identificados con precisión por sus equipos de tratamiento, y sólo el 11% recibió tratamiento con antidepresivos³⁹⁵. Teniendo en cuenta el aumento de la morbilidad y mortalidad asociada con la depresión, es importante que estos pacientes sean más consistentemente identificados.

La detección de rutina de los pacientes cardíacos con depresión es una forma potencial de mejorar la detección de la depresión en esta población de pacientes. La *American Heart Association* recomienda que esta detección se realice en forma sistemática mediante los Cuestionarios de Salud para pacientes de 2 y 9 ítems (PHQ-2 y PHQ-9)^{30,126,173,192}, dos herramientas breves para la depresión. El PHQ-2 pregunta sobre la presencia y frecuencia de estado de ánimo deprimido y la anhedonia, mientras que el PHQ-9 incluye preguntas sobre los nueve criterios diagnósticos para el TDM (las dos primeras preguntas del PHQ-9 son las del PHQ-2). Ambas herramientas de evaluación son eficientes en tiempo y tienen el potencial para integrar las evaluaciones estándares para pacientes hospitalizados y ambulatorios. Por otra parte, las puntuaciones elevadas en estas escalas tienen valor pronóstico; por ejemplo, la detección positiva utilizando este método de dos pasos se han asociado de forma independiente con eventos cardíacos posteriores en pacientes ambulatorios con EC³⁹⁷ y una detección positiva por el PHQ-2 se ha asociado con mayor mortalidad en pacientes con IC³⁹⁸.

En cuanto a las características de funcionamiento de estas herramientas en pacientes cardíacos, Thombs y col.³⁹⁹, en un estudio de pacientes ambulatorios con EC, encontraron que el PHQ-2 tuvo una sensibilidad del 82%, una especificidad del 79%, un valor predictivo positivo del 52% y un valor predictivo negativo del 94%, por lo que es una razonable y buena herramienta de evaluación en esta cohorte, especialmente teniendo en cuenta su brevedad sustancial y excelente capacidad de excluir al TDM³⁹⁹. En la misma cohorte, el PHQ-9 tuvo una sensibilidad del 54%, una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo del 61% y un valor predictivo negativo del 88%³⁹⁹. El criterio de selección de dos etapas recomendando el uso de ambos elementos no parecen ser superiores a la utilización de cualquiera de las herramientas por sí sola para la detección³⁹⁹. Sin embargo, un análisis relacionado del mismo estudio encontró que el uso del PHQ-2 siguió

do del PHQ-9 descartó a casi la mitad de la muestra de someterse al PHQ-9^{397,400,401}.

Ha habido mucha controversia acerca de las recomendaciones de la AHA, en gran parte porque no hay evidencia de que la detección sistemática solo para depresión, ya sea en la población general o en pacientes cardíacos, mejora los resultados del paciente. Los críticos han sugerido que las recomendaciones de la AHA deben ser reconsideradas⁴⁰². Las preocupaciones específicas han incluido el potencial mal diagnóstico de los pacientes con estas herramientas de detección, en lugar de someterse a entrevistas psiquiátricas confirmatorias⁴⁰²⁻⁴⁰⁷.

Tratamiento de la depresión

El tratamiento de esta enfermedad requiere la participación de un equipo multidisciplinario con la asistencia de personal de salud mental que ayude en la elección del tratamiento farmacológico y no farmacológico, para cada paciente.

Son escasos los datos acerca del tratamiento no farmacológico en pacientes con ICC.

Es conocida su influencia sobre la clase funcional y el estado emocional de los pacientes con IC. La terapia conductual se pensó para evitar el tratamiento farmacológico; sin embargo, el estudio CREATE sugiere que la psicoterapia no aporta valor comparado con el tratamiento médico en el manejo de la depresión²⁸.

Las intervenciones y la información están determinadas para pacientes con enfermedad cardíaca como el IAM⁴⁰⁸. Además, dichas intervenciones tienden a ser igual para todos los pacientes sin individualizar el tratamiento de cada uno. Por ello, serían necesarios nuevos modelos para aplicarlos en forma individual. El apoyo social, familiar y espiritual en las intervenciones de los pacientes con ICC y depresión son fundamentales⁴⁰⁹.

Tanto pacientes como sus cuidadores y familiares requieren adecuada información acerca de la depresión y de su condición médica, así como también detalles acerca de las opciones de tratamiento.

Se les debe brindar información acerca de la acción de los antidepresivos, el tiempo de latencia hasta dar efecto y los efectos adversos de los mismos⁴¹⁰. El médico debe incentivar la participación del paciente en el tratamiento, para lograr la adherencia al mismo, con el fin de mejorar la percepción del control de su enfermedad³⁸⁸.

La mayoría de los pacientes necesitan antidepresivos por un lapso de 6 a 12 meses para evitar las recaídas, y así, evitar un tratamiento indefinido a causa de una depresión recurrente⁴¹⁰.

Los antidepresivos del grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera línea, dada su baja toxicidad y menores efectos adversos, comparados con los antidepresivos tricíclicos (ATC)⁴¹⁰. A pesar de esto, son pocos los estudios encontrados del uso de ISRS en pacientes con ICC.

Los únicos estudios controlados en pacientes depresivos

con cardiopatías fueron realizados con fluoxetina, paroxetina y sertralina^{411,412}, seguidos por el estudio a gran escala SADHART-CHF⁴¹³ (*Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure*). Se observó que la sertralina es un fármaco seguro en estos pacientes, aunque comparado con placebo, no reduce los síntomas de depresión de manera significativa sin mejoría en los síntomas cardiovasculares de los pacientes.

Los tan esperados resultados del estudio MOOD-HF (*Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression*) a pesar de haber utilizado escitalopram, considerado un fármaco más eficaz que sertralina y por tiempo prolongado de 24 meses, no resultó en diferencias significativas comparada con placebo en todas las causas de mortalidad y hospitalización y sin mejora significativa en los síntomas de depresión. Por lo cual sostienen los autores que no estaría indicada en el tratamiento de pacientes con IC y depresión.

Hay que prestar especial importancia a las interacciones medicamentosas, debido a la polifarmacia en los pacientes con IC^{414,415}, ya que los ISRS inhiben la citocromo P450 y algunas de sus isoenzimas. Se presentaron reportes de bradicardia severa (fluoxetina junto a beta bloqueantes), aumento del efecto digitálico (paroxetina), incremento del intervalo QT (paroxetina), aumento de la concentración de beta bloqueantes (paroxetina, fluvoxamina) y amplificación de la respuesta a los calcio antagonistas (fluoxetina)⁴¹⁶⁻⁴¹⁹. Además se debe tener en cuenta el gran efecto anticolinérgico (bloqueo de receptor m3) de la paroxetina, ya que produce síndrome de abstinencia y reducción del óxido nítrico (NO)⁴²⁰.

Un dato de importancia es el *aumento de la tendencia a hemorragias* que pueden presentarse a causa de los ISRS debido a la reducción de serotonina en las plaquetas⁴¹⁷. En pacientes depresivos con o sin cardiopatía isquémica, la paroxetina podría reducir la activación y agregación plaquetaria en comparación a los grupos controles^{421,422}. Esto podría potenciar el riesgo de sangrado, el cual debe ser considerado en aquellos pacientes con ICC que estén anticoagulados a causa de una FA o antiagregados, luego de un síndrome coronario agudo.

Los inhibidores selectivos de la serotonina son drogas seguras y efectivas para el tratamiento pero se desconoce sus efectos en el pronóstico de la IC⁴²³. Es necesario de estudios con resultados favorables en lo que refiere a morbilidad y mortalidad en estos pacientes, ya que los últimos estudios plantearon en sus objetivos en lo que refiere a clase funcional y pronóstico, sin obtener los resultados esperados²⁰¹.

El tratamiento de la depresión en el contexto de la IC implica hablar de varias terapias: la terapia psicológica (psicoterapia), la terapia somática (medicamentos o terapia de electroconvulsiva) o una combinación de ambas.

Psicoterapia de la depresión en IC

La psicoterapia utilizada en la depresión de pacientes con ICC es la terapia cognitivo-conductual (TCC), donde

las orientaciones de la *terapia cognitiva* están enfocadas en la vinculación del pensamiento y la conducta, y que recogen los aportes de distintas corrientes dentro de la psicología científica; siendo más que una mera fusión, como aplicación clínica, de la *psicología cognitiva* y la *psicología conductista*. Suelen combinar técnicas de reestructuración cognitiva, de entrenamiento en relajación y otras estrategias de afrontamiento y de exposición^{22,424}. Los practicantes de la TCC animan a sus pacientes a controlar los pensamientos acerca de su condición y/o evento que conducen a la depresión; los pacientes son instruidos para formular vías alternativas de ver la situación y luego tomar las medidas apropiadas⁴²⁵. El tratamiento con TCC puede conducir a la mejora de los pacientes, lograr una mayor adherencia y dar lugar a un enfoque más positivo para la salud y la vida de los pacientes con depresión e IC⁴²⁵.

Gary y col.⁴²⁶ compararon la eficacia de un programa de TCC combinado de 12 semanas de tareas en el hogar (n=18), con TCC sola (n=19), con tareas solas (n=20) y la atención habitual (n=17) en pacientes con IC clase funcional II a III según la NYHA con diagnóstico de depresión (por la Escala de Hamilton para la depresión [HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*])^{427,428}. El grupo de TCC y tareas combinadas exhibió un aumento significativo en la PM6M después de 24 semanas ($F=13,5$, $p<0,001$). Concluyendo que la psicoterapia mejoró tanto los síntomas físicos como los depresivos, resultando en una mejora de la adherencia y calidad de vida en pacientes con IC⁴²⁶.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado aleatorio (*Effects of Exercise Training on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Heart Failure: The HFACTION Randomized Trial*), Blumenthal y col.⁴²⁹ encontraron que aquellos pacientes con IC y depresión que realizaron entrenamiento de ejercicios presentaron una mejora significativa en los síntomas depresivos a los 3 meses y a los 12 meses.

Las psicoterapias positivas ayudan a los pacientes a concentrarse en actividades específicas y optimistas, mejorando la adherencia y calidad de vida⁴³⁰. Sin y Lyubomirsky, en un meta-análisis⁴³¹ de más de 50 estudios de psicoterapia positiva en más de 4.000 sujetos sanos en general, encontraron que estas terapias condujeron constantemente a un aumento de felicidad, reducción de la depresión y mejora en la calidad de vida.

Seguridad de los antidepresivos en la enfermedad cardiovascular

Más allá del alcance de esta revisión, medicamentos seguros y eficaces (por ejemplo, sertralina, que es el agente más estudiado en pacientes con ECV^{27,413}) y tratamientos psicoterapéuticos (por ejemplo, la terapia cognitivo conductual, utilizada con éxito en pacientes con ECV^{26,408}) están disponibles para los pacientes cardíacos con un TDM. Por lo tanto, los pacientes que cumplen todos los criterios para el TDM deben ser tratados, si los eventos

cardíacos son recientes o remotos. Esperamos que la detección sistemática y el tratamiento de depresión en pacientes con ECV puedan conducir a mejores resultados en esta población de alto riesgo.

Conclusiones

La presencia de depresión en los pacientes con IC es muy común. Además, la IC presenta una elevada comorbilidad y mortalidad, provocando costos económicos, sociales y psicológicos en todo el mundo, siendo mayores aún en aquellos pacientes que además padecen depresión⁵. El TDM es altamente prevalente en pacientes con IC y se asocia a una mala evolución comórbida de malos resultados médicos y mala calidad de vida, incluyendo un mayor riesgo de mortalidad. La evaluación e intervención para la depresión asociada con ECV, tales como la IC, son complicados, existiendo una baja colaboración en las indicaciones médicas y una falta de adherencia al tratamiento⁴³². Esto genera nuevos desafíos en el diagnóstico y tratamiento de la depresión³².

En la actualidad, existen escasos datos empíricos en lo que respecta al tratamiento de la depresión⁴³³, en esta cada vez más amplia población de pacientes con ECV⁴³⁴. La evidencia revela que tanto el tratamiento psicoterapéutico (TCC) como el tratamiento farmacológico (sertralina y otros ISRS) son seguros y eficaces en la reducción de la gravedad de la depresión en pacientes con ECV⁴³³. La depresión y la IC deben ser tratadas en conjunto en lugar de tratarse como condiciones aisladas. Las escalas de clasificación de depresión, como el PHQ-9, se deben utilizar para monitorizar la eficacia terapéutica antidepressiva, tal como se mide la presión arterial al iniciarse una terapia con antihipertensivos para ajustar y controlar al tratamiento. Estos pacientes con depresión e IC requerirán un seguimiento médico y centros de control⁴³⁵⁻⁴³⁷, utilizándose programas de atención coordinada para lograr una mayor adherencia a los tratamientos cardíacos y psiquiátricos⁴²⁴.

La depresión comparte mecanismos neurohumorales similares con la IC, con lo cual sería responsable de la alta frecuencia de sus comorbilidades. Afecta negativamente el pronóstico de dicha enfermedad según las numerosas investigaciones. Poco se sabe si el tratamiento de la depresión mejora el proceso de esta enfermedad, ya que los inhibidores selectivos de serotonina serían efectivos y seguros en los pacientes con IC, pero la evidencia aun no logra ser determinante sobre el beneficio de estas drogas. Los datos aún son contradictorios, siendo necesario un mayor número de estudios randomizados para dilucidar el beneficio de dicho tratamiento en pacientes con falla cardíaca.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Dolan P. Valuing health-related quality of life. Issues and controversies. *Pharmacoeconomics* 1999;15: 119-27.
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: WHO Press;2008.
3. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2005 update. Dallas (TX): American Heart Association; 2005.
4. Thomas SA, Friedmann E, Khatta M, et al. Depression in patients with heart failure: physiologic effects, incidence, and relation to mortality. *AACN Clin Iss* 2003;14: 3-12.
5. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, et al. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003;65: 119-128.
6. Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J. Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 2002;162: 1860-1866.
7. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: Prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:409-416.
8. Dickson VV, Howe A, Deal J, McCarty MM. The relationship of work, self-care, and quality of life in a sample of older working adults with cardiovascular disease. *Heart Lung* 2012;41:5-14.
9. Mensah GA, Brown DW. An overview of cardiovascular disease burden in the United States. *Health Affairs* 2007;26:38-48.
10. Djärv T, Wikman A, Lagergren P. Number and burden of cardiovascular diseases in relation to health-related quality of life in a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e001554.
11. O'Neil A, Stevenson CE, Williams ED, Mortimer D. The health-related quality of life burden of co-morbid cardiovascular disease and major depressive disorder in Australia: Findings from a population-based cross-sectional study. *Qual Life Res* 2013;22:37-44.
12. Johansson P, Lesman-Leege I, Lundgren J, Hillege HL, Hoes A, Sanderman R, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T. Time-course of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Psychosom Res* 2013;74:238-243.
13. Murberg TA, Bru E, Svebak S, et al. Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-year follow-up study. *Int J Psychiatry Med* 1999; 29: 311-326.
14. Koenig HG, Goli V, Shelp F, et al. Major depression in hospitalized medically ill men: documentation, treatment, and prognosis. *Int J Geriatr Psych* 1992;7:25-34.
15. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:1785-9.
16. Parikh R, Robinson RG, Lipsey JR, et al. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990;47: 785-9.
17. Fulop G, Strain JJ, Viata J, et al. Impact of psychiatric comorbidity on length of hospital stay for medical/surgical patients: a preliminary report. *Am J Psych* 1987; 144: 878-82.
18. Koenig HG, Shelp F, Goli V, et al. Survival and healthcare utilization in elderly medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 599-606.
19. Burg MM, Benedetto C, Rosenberg R, Soufer R. Depression prior to CABG predicts 6-month and 2-year morbidity and mortality. *Psychosom Med* 2001;63: 103-17.
20. Van Melle JP, de Jonge P, Ormel J, et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005; 26(24): 2650e6.
21. Denollet J, de Jonge P, Kuyper A, Schene AH, van Melle JP, Ormel J, Honig A. (2009). Depression and Type D personality represent different forms of distress in the Myocardial Infarction

- and Depression - Intervention Trial (MIND-IT). *Psychological Medicine* 2009;39:749-756.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR* 5th edition. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
 23. Shapiro PA, Fedoronko DA, Epstein LA, Mirasol EG, Desai CV. Psychiatric aspects of heart and lung disease in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24:921-947.
 24. Hare DL, Davis CL. Cardiac Depression Scale: Validation of a new depression scale for cardiac patients. *J Psychosom Res* 1996;40:379-386.
 25. Maercker A, Einsle F, Köllner V. Adjustment disorders as stress response syndromes: A new diagnostic concept and its exploration in a medical sample. *Psychopathology* 2007;40:135-146.
 26. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116.
 27. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-709.
 28. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, et al; CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-379.
 29. Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, Weiss ES. Depression and coronary heart disease: A review for cardiologists. *Clin Cardiol* 1997;20:196-200.
 30. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee to the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008;118:1768-1775.
 31. Shi WY, Stewart AG, Hare DL. Major depression in cardiac patients is accurately assessed using the Cardiac Depression Scale. *Psychother Psychosom* 2010;79:387-388.
 32. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: A systematic review. *JAMA* 2008;300:2161-2171.
 33. Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, Glozier N, Hare DL, Hickie IB, et al. Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Med J Aust* 2013;198:483-4
 34. Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, Backer GD, Wood D, Graham I. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:686-691.
 35. Cay EL, Vetter N, Philip AE, Dugard P. Psychological status during recovery from an acute heart attack. *J Psychosom Res* 1972;16:425-435.
 36. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.
 37. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: A meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-1537.
 38. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden LH, Cuffe MS, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalisation in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:1849-1856.
 39. Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, et al. Prevalence and persistence of depression in patients with implantable cardioverter defibrillator: a 2-year longitudinal study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1455-1461.
 40. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:197-208.
 41. Hare DL. Depression and Coronary Heart Disease. In: Thompson PL ed. *Coronary Care Manual*. Churchill Livingstone; 2011, p641-645.
 42. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-2774.
 43. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-1980.
 44. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
 45. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-962.
 46. de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease findings from the Heart and Soul study. *Psychosom Med* 2007;69:735-739.
 47. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Depression and coronary artery disease: Is there a platelet link? *Mayo Clin Proc* 2007;82:1366-1368.
 48. Brouwers C, Mommersteeg PMC, Nyklíček I, Pelle AJ, Westerhuis BLWJMM, Szabó BM, Denollet J. Positive affect dimensions and their association with inflammatory biomarkers in patients with chronic heart failure. *Biol Psychiatry* 2013;92:220-226.
 49. Parissis JT, Fountoulaki K, Filippatos G, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Depression in coronary artery disease: Novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2007;116:153-160.
 50. de Jonge P, Rosmalen JGM, Kema IP, Doornbos B, van Melle JP, Pouwer F, Kupper N. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: A critical review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:84-90.
 51. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-2107.
 52. de Jonge P, Roest AM. Depression and cardiovascular disease: The end of simple models. *Br J Psychiatry* 2012;201:337-338.
 53. Shankman SA, Nadelson J, McGowan SK, Sovari AA, Vidovich MI. The predictive power of depression screening procedures for veterans with coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:233-238.
 54. Caro MA, Sowden GL, Mastromauro CA, et al. Risk factors for positive depression screens in hospitalized cardiac patients. *J Cardiol* 2012;60(1):72-77.
 55. Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med* 2006;166(8):876-883.
 56. Strik JJMH, Lousberg R, Cheriex EC, Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004;56(1):59-66.
 57. Shanmugasagaram S, Russell KL, Kovacs AH, Stewart DE, Grace SL. Gender and sex differences in prevalence of major depression in coronary artery disease patients: a meta-analysis. *Maturitas* 2012;73(4):305-311.
 58. Busch AM, Borrelli B, Leventhal AM. The relationship between smoking and depression post-acute coronary syndrome. *Curr*

- Cardiovasc Risk Rep 2012;5(6):510-518.
59. Spijkerman TA, van den Brink RHS, Jansen JHC, Crijns HJGM, Ormel J. Who is at risk of post-MI depressive symptoms? *J Psychosom Res* 2005;58(5):425-432.
 60. Frazier L, Yu E, Sanner J, et al. Gender differences in self-reported symptoms of depression among patients with acute coronary syndrome. *Nurs Res Pract* 2012;2012:10925.
 61. Pena FM, Modenesi R de F, Piraciaba MC, et al. Prevalence and variables predictive of depressive symptoms in patients hospitalized for heart failure. *Cardiol J* 2011;18(1):18-25.
 62. Sin MK. Personal characteristics predictive of depressive symptoms in Hispanics with heart failure. *Issues Ment Health Nurs* 2012;33(8):522-527.
 63. Lossnitzer N, Herzog W, Stork S, et al. Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167(2):502-7.
 64. Dunkel A, Kendel F, Lehmkuhl E, et al. Predictors of preoperative depressive risk in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol* 2009;98(10):643-650.
 65. McKenzie LH, Simpson J, Stewart M. A systematic review of pre-operative predictors of post-operative depression and anxiety in individuals who have undergone coronary artery bypass graft surgery. *Psychol Health Med* 2010;15(1):74-93.
 66. Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res* 2011;71(4):223-231.
 67. Freedenberg V, Thomas SA, Friedmann E. Anxiety and depression in implanted cardioverter-defibrillator recipients and heart failure: a review. *Heart Fail Clin* 2011;7(1):59-68.
 68. Doering LV, Moser DK, Riegel B, et al. Persistent comorbid symptoms of depression and anxiety predict mortality in heart disease. *Int J Cardiol* 2010;145(2):188-192.
 69. Denollet J, Strik JJ, Lousberg R, Honig A. Recognizing increased risk of depressive comorbidity after myocardial infarction: looking for 4 symptoms of anxiety-depression. *Psychother Psychosom* 2006;75(6):346-352.
 70. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):62-71.
 71. de Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. Relative importance of comorbid psychological symptoms in patients with depressive symptoms following phase II cardiac rehabilitation. *Postgrad Med* 2011;123(6):72-78.
 72. Huffman JC, Mastromauro CA, Sowden GL, Wittmann C, Rodman R, Januzzi JL. A collaborative care depression management program for cardiac inpatients: depression characteristics and in-hospital outcomes. *Psychosomatics* 2011;52(1):26-33.
 73. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66(5):645-650.
 74. Martens EJ, de Jonge P, Na B, Cohen BE, Lett H, Whooley MA. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(7):750-758.
 75. Parker G, Hyett M, Hadzi-Pavlovic D, Brothie H, Walsh W. GAD is good? Generalized anxiety disorder predicts a superior five-year outcome following an acute coronary syndrome. *Psychiatry Res* 2011;188(3):383-389.
 76. Dao TK, Chu D, Springer J, et al. Clinical depression, posttraumatic stress disorder, and comorbid depression and posttraumatic stress disorder as risk factors for in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(3):606-610.
 77. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, Kolb C, Zrenner B, Schmitt C. Posttraumatic stress symptoms and predicted mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective living with an implanted cardioverter-defibrillator study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(11):1324-1330.
 78. von Känel R, Baumert J, Kolb C, Cho EYN, Ladwig KH. Chronic posttraumatic stress and its predictors in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *J Affect Disord* 2011;131(1-3):344-352.
 79. Sears SF, Hauf JD, Kirian K, Hazelton G, Conti JB. Posttraumatic stress and the implantable cardioverter-defibrillator patient: what the electrophysiologist needs to know. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(2):242-250.
 80. Phillips AC, Batty GD, Gale CR, et al. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study. *Psychosom Med* 2009;71(4):395-403.
 81. Roest AM, Zuidersma M, de Jonge P. Myocardial infarction and generalized anxiety disorder: 10-year follow-up. *Br Journal of Psychiatry* 2012;200(4):324-329.
 82. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 2009;50(6):613-621.
 83. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1092-1097.
 84. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Bedetti G, Fontana F, Costa GM. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors. *Atherosclerosis* 2010;212(1):292-298.
 85. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998;158(13):1422-1426.
 86. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65(2):201-210.
 87. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988;50(6):627-633.
 88. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, Barzilay JI, Schulz R, Gottdiener JS. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med* 2010;72(7):626-635.
 89. van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(7):613-626.
 90. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66(6):814-822.
 91. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.
 92. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women. Results from the nurses' health study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(11):950-958.
 93. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270(15):1819-1825.
 94. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66(6):802-813.
 95. Myers V, Gerber Y, Benyamini Y, Goldbourt U, Drory Y. Post-myocardial infarction depression: increased hospital admissions and reduced adoption of secondary prevention measures-a longitudinal study. *J Psychosom Res* 2012;72(1):5-10.
 96. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP, Bush DE. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000;160(12):1818-1823.
 97. Kurdyak PA, Gnam WH, Goering P, Chong A, Alter DA. The relationship between depressive symptoms, health service consumption, and prognosis after acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2008;8(article 200).
 98. Reese RL, Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW, Rackley JW, Carney RM. Depression and rehospitalization following

- acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(6):626-633.
99. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of pre-morbid and post-morbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. *Psychosom Med* 2012;74(8):786-801.
 100. Freedland KE, Carney RM, Rich MW. Effect of depression on prognosis in heart failure. *Heart Fail Clin* 2011;7(1):11-21.
 101. Lange HW, Herrmann-Lingen C. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Psychosom Res* 2007;63(5):509-513.
 102. Frasure-Smith N, Lespérance F, Habra M, et al. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2009;120(2):134-140.
 103. Beresnevaite M, Benetis R, Taylor GJ, Jurnien K, Kinduris Š, Barauskien V. Depression predicts perioperative outcomes following coronary artery bypass graft surgery. *Scand Cardiovasc J* 2010;44(5):289-294.
 104. Morone NE, Weiner DK, Belnap BH, et al. The impact of pain and depression on recovery after coronary artery bypass grafting. *Psychosom Med* 2010;72(7):620-625.
 105. Burg MM, Benedetto MC, Rosenberg R, Soufer R. Pre-surgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med* 2003;65(1):111-118.
 106. Goyal TM, Idler EL, Krause TJ, Contrada RJ. Quality of life following cardiac surgery: impact of the severity and course of depressive symptoms. *Psychosom Med* 2005;67(5):759-765.
 107. Wellenius GA, Mukamal KJ, Kulshreshtha A, Asonganyi S, Mittleman MA. Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts. *Circulation* 2008;117(18):2313-2319.
 108. Burg MM, Benedetto MC, Soufer R. Depressive symptoms and mortality two years after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in men. *Psychosom Med* 2003;65(4):508-510.
 109. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003;362(9384):604-609.
 110. van den Broek KC, Tekle FB, Habibovic M, Alings M, van der Voort PH, Denollet J. Emotional distress, positive affect, and mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Int J Cardiol* 2013;165(2):327-32.
 111. de Jonge P, Honig A, van Melle JP, et al. Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events. *Am J Psychiatry* 2007;164(9):1371-1378.
 112. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the enhancing recovery in coronary heart disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66(4):466-474.
 113. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72(6):563-569.
 114. Howland RH, Wilson MG, Kornstein SG, et al. Factors predicting reduced antidepressant response: experience with the SNRI duloxetine in patients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20(4):209-218.
 115. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(8):870-880.
 116. Celano CM, Mastroianni CA, Lenihan EC, Januzzi JL, Rollman BL, Huffman JC. Association of baseline anxiety with depression persistence at 6 months in patients with acute cardiac illness. *Psychosom Med* 2012;74(1):93-99.
 117. Davidson KW, Burg MM, Kronish IM, et al. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(5):480-488.
 118. Doyle F, Conroy R, McGee H. Differential predictive value of depressive versus anxiety symptoms in the prediction of 8-year mortality after acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 2012;74(7):711-716.
 119. Damen NL, Pelle AJ, Boersma E, Serruys PW, van Domburg RT, Pedersen SS. Reduced positive affect (anhedonia) is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: results from the RESEARCH registry. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20(1):127-134.
 120. Martens EJ, Smith ORF, Winter J, Denollet J, Pedersen SS. Cardiac history, prior depression and personality predict course of depressive symptoms after myocardial infarction. *Psychol Med* 2008;38(2):257-264.
 121. Coyne JC, de Voogd JN. Are we witnessing the decline effect in the type D personality literature? What can be learned? *J Psychosom Res* 2012;73(6):401-407.
 122. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis of 25 years of research. *General Hospital Psychiatry* 2011;33:203-216.
 123. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor AM, Adams KF, Dupree CS, Waugh RA, Bensimhon DR, Gauden L, Christenson RH, Koch GG, Hinderliter AL. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2007;167:367-373.
 124. Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049-1053.
 125. Lespérance F, Frasure-Smith MJ, Thérioux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000;160:1354-1360.
 126. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JR, O'Connor C, Sketch MH. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2013; <http://jaha.ahajournals.org/content/2/2/e000068>
 127. Froese A, Hackett TP, Cassem NH, Silverberg EL. Trajectories of anxiety and depression in denying and nondenying acute myocardial infarction patients during hospitalization. *J Psychosom Res* 1974;18:413-420.
 128. Dekker RL, Lennie TA, Albert NM, Rayens MK, Chung ML, Wu JR, Song EK, Moser DK. Depressive symptom trajectory predicts 1-year health-related quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2011;17:755-763.
 129. Hare DL. Psychosocial factors and ischaemic heart disease. In: Tse H-F, Lip GY, Coats AJS Oxford Desk Reference Cardiology. Oxford University Press; 2011. p146-148.
 130. Muller-Tasch T, Peters-Klimm F, Schellberg D, Holzapfel N, Barth A, Jünger J, Szecsenyi J, Herzog W. Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice. *J Card Fail* 2007;13:818-824.
 131. Havranek EP, Spertus JA, Masoudi FA, Jones PG, Rumsfeld JS. Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2333-2338.
 132. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:552-559.
 133. Chung ML, Moser DK, Lennie TA, Frazier SK. Perceived social support predicted quality of life in patients with heart failure, but the effect is mediated by depressive symptoms. *Qual Life Res* 2012;doi:10.1007/s11136-012-0241-4.
 134. Hare DL, Fitzgerald H, Darcy F, Race E, Goble AJ. Cardiac rehabilitation based on group light exercise and discussion: An Australian hospital model. *J Cardiopulm Rehabil* 1995;15:186-192.
 135. Nicholson NR. A review of social isolation: An important but underassessed condition in older adults. *J Prim Prev* 2012;33:137-152.
 136. Lutik ML, Lesman-Leegte I, Jaarsma T. Quality of life and depressive symptoms in heart failure patients and their partners: the impact of role and gender. *J Card Fail* 2009;15:580-585.
 137. Stewart AG, Toia D, Hare DL. Core depression symptoms related to mortality in systolic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008;99(AbstSuppl):744.
 138. Dunbar SB, Clark PC, Quinn C, Gary RA, Kaslow NJ. Family

- influences on heart failure self-care and outcomes. *J Cardiovasc Nurs* 2008;23:258-265.
139. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489-497.
 140. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508-2513.
 141. Eze-Nliam CM, Thombs BD, Lima BB, Smith CG, Ziegelstein RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications. *J Hypertens* 2010;28:1785-1795.
 142. Fredericks S, Lapum J, Lo J. Anxiety, depression, and self-management: A systematic review. *Clin Nurs Res* 2012;21:411-430.
 143. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, Mastromauro CA, Lenihan E, Januzzi JL, Huffman JC. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2012;109:1266-1271.
 144. Kronish IM, Rieckmann N, Burg MM, Edmondson D, Schwartz JE, Davidson KW. The effect of enhanced depression care on adherence to risk-reducing behaviors after acute coronary syndromes: Findings from the COPES trial. *Am Heart J* 2012;164:524-529.
 145. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol* 2010;105:1495-1501.
 146. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(7):580-592.
 147. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012;9(9):526-539.
 148. Kop WJ, Synowski AJ, Gottlieb SS. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Fail Clin* 2011;7(1):23-38.
 149. York KM, Hassan M, Sheps DS. Psychobiology of depression/distress in congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14(1):35-50.
 150. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):608-615.
 151. Güder G, Bauersachs J, Frantz S, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation* 2007;115(13):1754-1761.
 152. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311(13):819-823.
 153. Isnard R, Pousset F, Chafirovskaia O, et al. Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003;146(4):729-735.
 154. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Circulation* 2003;107(9):1278-1283.
 155. Benedict CR, Francis GS, Shelton B, et al. SOLVD Investigators. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1995;75(16):1151-1157.
 156. Anker SD. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(suppl F):F56-F61.
 157. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75(5 pt 2):IV80-IV92.
 158. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(suppl 6):VI40-VI48.
 159. Kliks BR, Burgess MJ, Abildskov JA. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1975;36(1):45-49.
 160. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82(suppl 2):I103-I113.
 161. Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J* 1998;19(suppl F):F72-F80.
 162. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65(2):181-193.
 163. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67(suppl 1):S37-S41.
 164. Redwine LS, Mills PJ, Hong S, et al. Cardiac-related hospitalization and/or death associated with immune dysregulation and symptoms of depression in heart failure patients. *Psychosom Med* 2007;69(1):23-29.
 165. Beck AT. Philadelphia, PA: Depression Inventory. Center for Cognitive Therapy; 1978.
 166. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12(1):63-70.
 167. de Jonge P, van den Brink RHS, Spijkerman TA, et al. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2204-2208.
 168. Evangelista LS, Moser DK, Westlake C, et al. Correlates of fatigue in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23(1):12-17.
 169. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1542-1549.
 170. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36), 1: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.
 171. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 1993;71(12):1106-1107.
 172. Evangelista LS, Ter-Galstanyan A, Moughrabi S, et al. Anxiety and depression in ethnic minorities with chronic heart failure. *J Card Fail* 2009;15(7):572-579.
 173. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606-613.
 174. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, et al. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom Med* 2002;64(1):6-12.
 175. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, et al. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161(14): 1725-1730.
 176. May HT, Horne BD, Carlquist JF, et al. Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1440-1447.
 177. DeWolfe A, Gogichashvili I, Nozadze N, et al. Depression and quality of life among heart failure patients in Georgia, Eastern Europe. *Congest Heart Fail* 2012;18(2):107-111.
 178. de Denus S, Spinler SA, Jessup M, et al. History of depression as a predictor of adverse outcomes in patients hospitalized for decompensated heart failure. *Pharmacotherapy* 2004; 24(10):1306-1310.
 179. Faris R, Purcell H, Henein MY, et al. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):541-551.
 180. Jünger J, Schellberg D, Müller-Tasch T, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):261-267.
 181. Murberg TA, Bru E, Aarsland T, et al. Functional status and depression among men and women with congestive heart failure. *Int J Psychiatry Med* 1998;28(3):273-291.
 182. Sullivan MD, Levy WC, Crane BA, et al. Usefulness of depression to predict time to combined end point of transplant or death for outpatients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94(12):1577-1580.
 183. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):199-205.
 184. Adams J, Kuchibhatla M, Christopher EJ, et al. Association of

- depression and survival in patients with chronic heart failure over 12 years. *Psychosomatics* 2012;53(4):339-346.
185. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, et al. Depressive symptoms predict mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2011;41(12):1310-1317.
186. Beck AT, Steer RA, Brown GK. San Antonio, Manual for the Beck Depression Inventory-II. TX: Psychological Corporation; 1996.
187. The AF-CHF Trial Investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002;144(4):597-607.
188. Cully JA, Jimenez DE, Ledoux TA, et al. Recognition and treatment of depression and anxiety symptoms in heart failure. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11(3):103-109.
189. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):227-240.
190. Koenig HG, George LK, Peterson BL, et al. Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 1997;154(10):1376-1383.
191. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88(4):337-341.
192. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003;41(11):1284-1292.
193. Sowden G, Mastromauro CA, Januzzi JL, et al. Detection of depression in cardiac inpatients: feasibility and results of systematic screening. *Am Heart J* 2010;159(5):780-787.
194. McManus D, Pipkin SS, Whooley MA. Screening for depression in patients with coronary heart disease (data from the Heart and Soul Study) *Am J Cardiol* 2005;96(8):1076-1081.
195. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29(5):417-424.
196. Hayes D, Jr, Anstead MI, Ho J, et al. Insomnia and chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14(3):171-182.
197. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2010.
198. Ziffra MS, Gilmer WS. STAR*D: lessons learned for primary care. *Prim Psychiatry* 2007;14:51-58.
199. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol.* 1986;5(1-2):165-173.
200. Seligman L. Selecting effective treatments: a comprehensive systematic guide to treating mental disorders. San Francisco: Jossey-Bass; 1998.
201. Tousoulis D, Antonopoulos A, Stefanadis C et al. Role of depression in heart failure - Choosing the right antidepressive treatment. *Int J Cardiol* 2010;140(1):12-18.
202. Murray L, ed. Physicians' Desk Reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics; 2002.
203. Segal SZ, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse. New York: Guilford Press; 2002.
204. Bichara V, Estofan L, De Rosa R. Depresión en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: prevalencia y evaluación en base a características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y de laboratorio. *Rev Fed Arg Cardiol* 2012;41(3): 196-201.
205. Tsay SL, Chao YF. Effects of perceived self-efficacy and functional status on depression in patients with chronic heart failure. *J Nurs Res* 2002;10: 271-8.
206. Barlow DH. Anxiety and its disorders. New York: Guilford Press; 1988.
207. De Jong MJ, Moser DK, An K, Chung ML. Anxiety is not manifested by elevated heart rate and blood pressure in acutely ill cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004;3:247-53.
208. Clarke SP, Frasure-Smith N, Lesperance F, et al. Psychosocial factors as predictors of functional status at 1 year in patients with left ventricular dysfunction. *Res Nurs Health* 2000;23: 290-300.
209. Konstam V, Salem D, Pouleur H, et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78: 890-5.
210. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-5.
211. Bennett SJ, Huster GA, Baker SL, et al. Characterization of the precipitants of hospitalization for heart failure decompensation. *Am J Crit Care* 1998;7:168-74.
212. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437-41.
213. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325: 1551-6.
214. Watkins LL, Blumenthal JA, Carney RM. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:460-6.
215. Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, et al. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18:807-15.
216. Von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001;63:531-44.
217. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294: 1165-70.
218. Kop WJ. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 476-87.
219. L'Abbate A, Simonetti I, Carpeggiani C, et al. Coronary dynamics and mental arithmetic stress in humans. *Circulation* 1991;83:II-94-9.
220. Papademetriou V, Gottdiener JS, Kop WJ, et al. Transient coronary occlusion with mental stress. *Am Heart J* 1996;132:1299-301.
221. Gelernter MD, Hochman JS. Acute myocardial infarction triggered by emotional stress. *Am J Cardiol* 1992;69: 1512-3.
222. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992;85: 1390-7.
223. Musselman DL, Knight BT, Baron A, Nemeroff CB. Further studies on altered platelet reactivity in major depression. Presented at Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, May 27-31, 1998, Toronto, Canada.
224. Vingerhoets A. Psychosocial Stress: An Experimental Approach. Groningen, the Netherlands: Swets & Zeitlinger; 1985.
225. Selye H. The Stress of Life. New York, NY: McGraw-Hill; 1956.
226. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984;226:1342-1344.
227. Arato M, Banki CM, Nemeroff CB, Bissette G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and suicide. *Ann N Y Acad Sci* 1986;487:263-270.
228. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:873-877.
229. Banki CM, Karmasci L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:107-113.
230. France RD, Urban B, Krishnan KRR, Bissette G, Banki CM, Nemeroff C, Spielman FJ. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without major depression. *Biol Psychiatry* 1988;23:86-88.
231. Risch SC, Lewine RJ, Kalin NH, Jewart RD, Risby ED, Caudle JM, Stipetic M, Turner J, Eccard MB, Pollard WE. Limbic-

- hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:95-100.
232. Raadsheer FC, Hoogendijk WJG, Stam FC, Tilders FJH, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994;60:436-444.
233. Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry* 1995;152:1372-1376.
234. Bjorkerud S. Effect of adrenocortical hormones on the integrity of rat aortic endothelium. In: Schettler G, and Weizel A, eds. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Atherosclerosis*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1973:245.
235. Nahas GG, Brunson JG, King WM, Cavert HM. Functional and morphologic changes in heart lung preparations following administration of adrenal hormones. *Am J Clin Pathol* 1958;34:717-729.
236. Valigorsky JM. Metaplastic transformation of aortic smooth muscle cells in cortisone-induced dissecting aneurysms in hamsters. *Fed Proc* 1969; 28:802.
237. Kemper JW, Baggenstoss AH, Slocumb CH. The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1957;46:831-851.
238. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193:1094-1100.
239. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 1977;26:151-162.
240. Swanson LW, Sawchenko PE. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1983;36:165-186.
241. Merchenthaler I, Vigh S, Petruszcz P, Schally AV. Immunocytochemical localization of corticotropin-releasing factor (CRF) in the rat brain. *Am J Anatomy* 1982;165:385-396.
242. Cummings S, Elde R, Ellis J, Lindall A. Corticotropin-releasing factor immunoreactivity is widely distributed with the central nervous system of the rat: an immunohistochemical study. *J Neurosci* 1983;8:1355-1368.
243. Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ, Snyder F, Engelman K. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:65-70.
244. Louis WJ, Doyle AE, Anavekar SN. Plasma noradrenaline concentration and blood pressure in essential hypertension, phaeochromocytoma and depression. *Clin Soc* 1975;48:239S-242S.
245. Roy A, Pickar D, DeJong J, Karoum F, Linnoila M. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:849-857.
246. Veith RC, Lewis L, Linares OA, Barnes RF, Raskin MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, Pascualy M, Halter JB. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:411-422.
247. Roy A, Guthrie S, Pickar D, Linnoila M. Plasma NE responses to cold challenge in depressed patients and normal controls. *Psychiatry Res* 1987; 21:161-168.
248. Charney DS, Menkes DB, Henninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1160-1180.
249. Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:150-154.
250. Linnoila M, Karoum F, Calil HM, Kopin IJ, Potter WZ. Alteration of NE metabolism with desipramine and zimelidine in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1025-1028.
251. Linnoila M, Guthrie S, Lane EA, Karoum F, Rudorfer M, Potter WZ. Clinical studies on NE metabolism: how to interpret the numbers. *Psychiatry Res* 1986;17:229-239.
252. Scubee-Moreau JJ, Dresse AE. Effect of various antidepressant drugs on the spontaneous firing rate of locus coeruleus and raphe dorsalis neurons of the rat. *Eur J Pharmacol* 1979;57:219-225.
253. Sulser F, Vetulani J, Mobley PL. Mode of action on antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 1978;27:257-261.
254. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest* 1996;26:353-370.
255. Gerritsen ME. Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996;32:720-732.
256. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99.
257. Lund-Johansen P. Hemodynamic alterations in early essential hypertension: recent advances. In: Gross F, Strasser T, eds. *Mild Hypertension: Recent Advances*. New York, NY: Raven Press; 1983:237-249.
258. Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, Lechin ME, Baez S, Lechin AE, Rada I, Acosta E, Arocha L, Jimenez V, Leon G, Garcia Z. Plasma neurotransmitters, blood pressure, and heart rate during supine-resting, orthostasis, and moderate exercise conditions in major depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995;38:166-173.
259. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107(9):1278-1283.
260. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311(13):819-823.
261. Gold PW, Wong ML, Goldstein DS, et al. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(23):8303-8308.
262. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004;90(11):1248-1255.
263. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103(16):2072-2077.
264. Buccelletti F, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(4):299-307.
265. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, de Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death: new insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78(4 I):969-979.
266. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
267. Low PA. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:14-27.
268. Shields RW. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:2-13.
269. Dalack GW, Roose SP. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51 (suppl):4-9.
270. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-53.
271. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982;66:874-880.
272. Kleiger RE, Miller PJ, Bigger TJ, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59: 256-262.
273. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of HR variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:

- 208-215.
274. LaRovere MT, Specchia G, Mortana A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988;78:816-824.
275. Cripps T, Malik M, Farrell T, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991;65: 14-19.
276. Viskin S, Belhassen B. Noninvasive and invasive strategies for the prevention of sudden death after myocardial infarction: value, limitations and implications for therapy. *Drugs* 1992;44: 336-355.
277. Araya-Gomez V, Gonzalez-Hermosillo J, Casanova- Garces J, Colin L, Kershenovich S, Iturralde P. Identification of patients at risk of malignant arrhythmia in the 1st year after myocardial infarction [in Spanish]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1994; 64:145-159.
278. Campbell RWF. Can analysis of heart rate variability predict arrhythmias and antiarrhythmic effects? In: Oto AM, ed. *Practice and Progress in Cardiac Pacing and Electrophysiology*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1996:63-69.
279. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
280. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248: H151-H153.
281. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-193.
282. Koizumi K, Terui N, Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J Autonom Nerv Syst* 1985;12:251-259.
283. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of the parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39:801-805.
284. Fouad FM, Tarazzi RC, Gerrario CM, Fighaly S, Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 1984; 246:H838-842.
285. Bigger TJ Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-171.
286. Miyawaki E, Salzman C. Autonomic nervous system tests in psychiatry: implications and potential uses of heart rate variability. *Integrated Psychiatry* 1991;7:21-28.
287. Rechlin T, Weis M, Claus D. Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:124-128.
288. Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos B. Effect of imipramine treatment on heart rate variability measures. *Neuropsychobiology* 1992;26:27-32.
289. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:562-564.
290. Roose SP, Glassman AH, Dalack GW. Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl 7):12-16.
291. Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE, Paige SR. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:201-206.
292. Verrier RL. Behavioral stress, myocardial ischemia, and arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1990: 343-352.
293. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, et al. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996;21:1651-1656.
294. Lown B, De Silva RA, Reich P, Murawski BJ. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death. *Am J Psychiatry* 1980;137:1325-1335.
295. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165-1170.
296. Zaza A, Schwartz PJ. Role of the autonomic nervous system in the genesis of early ischemic arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7(suppl 5):S8-S12.
297. *Stedman's Medical Dictionary*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1982.
298. Heit S, Owens MJ, Plotsky P, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor, stress, and depression. *Neuroscientist* 1997;3:186-194.
299. Tavazzi L, Zotti AM, Rondanelli R. The role of psychologic stress in the genesis of lethal arrhythmias in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1986;7(suppl):99-106.
300. Follick MJ, Gorkin L, Capone RJ, Smith TW, Ahern DK, Stablein D, Niaura R, Visco J. Psychological distress as a predictor of ventricular arrhythmias in a post-myocardial infarction population. *Am Heart J* 1988;116:32-36.
301. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *N Engl J Med* 1988;319:413-420.
302. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci* 1993;697:173-188.
303. Curtis AL, Pavcovich LA, Grigoriadis DE, Valentino RJ. Previous stress alters corticotropin-releasing factor neurotransmission in the locus coeruleus. *Neuroscience* 1995;65:541-550.
304. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-1252.
305. Paykel E. Causal relationships between clinical depression and life events. In: Barrett JE, ed. *Stress and Mental Disorder*. New York, NY: Raven Press; 1979.
306. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg, D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving ecainide, flecainide or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
307. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanism. *Psychosom Med* 1991;53: 643-668.
308. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med* 1995;57:427-435.
309. Morris PLP, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993;150:124-129.
310. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-1559.
311. Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985;1:415-419.
312. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296:320-331.
313. Verstraete M. Risk factors, interventions and therapeutic agents in the prevention of atherosclerosis-related ischaemic diseases. *Drugs* 1991;42(suppl 5):22-38.
314. Ridker PM, Manson JE, Burning JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low-dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from the Physicians' Health Study. *Am Heart J* 1991;122:1588-1592.
315. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153: 1313-1317.

316. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-295.
317. Weyrich AS, Solis GA, Li KS, Tulenko TN, Santamore WP. Platelet amplification of vasospasm. *Am J Physiol* 1992;263(suppl):H349-H358.
318. DeClerck F. Effects of serotonin on platelets and blood vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 5):S1-S5.
319. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994;40:288- 295.
320. Osim EE, Wyllie JH. Evidence for loss of 5- hydroxytryptamine from circulating platelets. *J Physiol (Lond)* 1982;326:25P-26P.
321. Ashton JH, Benedict CR, Fitzgerald C, Raheja S, Taylor AL, Campbell WB, Buja LM, Willerson JT. Serotonin as a mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1986;73:572-578.
322. Ashton JH, Ogletree ML, Michel IM, Golino P, McNatt JM, Taylor AL, Raheja S, Schmitz J, Buja LM, Campell WB, Willerson JT. Cooperative mediation by serotonin S2 and thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor activation of cyclic flow variation in dogs with severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1987;76:952-959.
323. Biegon A, Weizman A, Karp L, Ram A, Iano S, Wolff M. Serotonin 5-HT2 receptor binding on blood platelets: a peripheral marker for depression? *Life Sci* 1987;41:2485-2492.
324. Biegon A, Grinspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Mester R. Increased serotonin 5-HT2 receptor binding on blood platelets in suicidal men. *Psychopharmacology* 1990;100:165-167.
325. Biegon A, Essar N, Israeli M, Elizur A, Bruch S, Bar-Nathan AA. Serotonin 5-HT2 receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder. *Psychopharmacology* 1990;100:73-75.
326. Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin (5-HT2) receptor binding as measured by 3H-LSD in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci* 1989;44:725-734.
327. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG. Platelet serotonin-2 binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990;28:215-222.
328. Briley MS, Langer SZ, Raisman R, Sechter D, Zarifian E. Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* 1980;209:303-315.
329. Langer SZ, Arifian E, Briley MS, Raisman R, Sechter D. High-affinity binding of 3H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci* 1981;29:211-218.
330. Paul SM, Rehavi M, Skolnick P, Ballenger JC, Goodwin FK. Depressed patients have decreased binding of titrated imipramine to platelet serotonin "transporter." *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1315-1317.
331. Nemeroff CB, Knight DL, Krishnan KRR, Slotkin TA, Bisette G, Melville ML, Blazer DG. Marked reduction in the number of platelet [3H]imipramine binding sites in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:919-923.
332. Nemeroff CB, Knight DL, Franks J, Craighead WE, Krishnan KRR. Further studies on platelet transporter binding in depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1623-1625.
333. Cerrito F, Lazzaro MP, Gaudio E, Arminio P, Aloisi G. 5HT2-receptors and serotonin release: their role in human platelet aggregation. *Life Sci* 1993;53:209-215.
334. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca2 + response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:310-312.
335. Mikuni M, Kusumi I, Kagaya A, Kuroda Y, Mori H, Takahashi K. Increased 5-HT2 receptor function as measured by serotonin-stimulated phosphoinositide hydrolysis in platelets of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:49-61.
336. Eckert A, Gann H, Riemann D, Aldenhoff J, Muller WE. Elevated intracellular calcium levels after 5-HT2 receptor stimulation in platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1993;34: 565-568.
337. Ware JA, Smith M, Salzman EW. Synergism of platelet aggregating agents: role of elevation of cytoplasmic calcium. *J Clin Invest* 1987;80: 267-271.
338. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 1996;37(1):12-16.
339. Miyata K, Shimokawa H, Higo T, et al. Sarpogrelate, a selective 5-HT(2A) serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(2):294-301.
340. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-919.
341. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005;26(1):65-69.
342. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111(3):310-314.
343. Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, et al. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med* 2010;72(2):122-127.
344. Tomfohr LM, Murphy MLM, Miller GE, Puterman E. Multiwave associations between depressive symptoms and endothelial function in adolescent and young adult females. *Psychosom Med* 2011;73(6):456-461.
345. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa GM. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J* 2008;29(9):1110-1117.
346. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):656-659.
347. Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(5):527-532.
348. Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation* 1999;100(5):483-489.
349. Serebruany VL, Suckow RF, Cooper TB, et al. Relationship between release of platelet/endothelial biomarkers and plasma levels of sertraline and N-desmethylsertraline in acute coronary syndrome patients receiving SSRI treatment for depression. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1165-1170.
350. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001;43(5):453-462.
351. Schins A, Hamulyák K, Scharpé S, et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci* 2004;76(6):637-650.
352. Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin2 (5-HT2) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci* 1989;44(11):725-734.
353. Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzick J, Cavazzoni P, Lapierre YD. Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT(2A) receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1997;66(2-3):73-85.
354. Nemeroff CB, Knight DL, Franks J, Craighead WE, Krishnan KRR. Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression. *Am J Psychiatry* 1994;151(11):1623-1625.
355. Kuijpers PMJC, Hamulyak K, Strik JJMH, Wellens HJJ, Honig A. β -thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002;109(2):207-210.
356. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(6):563-567.
357. Gehi A, Musselman D, Otte C, Royster EB, Ali S, Whooley

- MA. Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: findings from the heart and soul study. *Psychiatry Res* 2010;175(3):200-204.
358. Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK. Synthesis of IL-1 α and IL-1 β by arterial cells in atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991;138(4):951-960.
359. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-126.
360. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):761-765.
361. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19(8):247-252.
362. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1535-1542.
363. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kübler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J* 2002;23(1):70-78.
364. Jimenez JA, Mills PJ. Neuroimmune mechanisms of depression in heart failure. *Methods in Molecular Biology* 2012;934:165-182.
365. Kop WJ, Synowski SJ, Gottlieb SS. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Fail Clin* 2011;7(1):23-38.
366. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with c-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71(2):171-186.
367. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65(9):732-741.
368. Kop WJ, Kuhl EA, Barasch E, Jenny NS, Gottlieb SS, Gottdiener JS. Association between depressive symptoms and fibrosis markers: the cardiovascular health study. *Brain Behav Immun* 2010;24(2):229-235.
369. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia. The national heart, lung, and blood institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(21):2044-2050.
370. Katafuchi T, Kondo T, Take S, Yoshimura M. Brain cytokines and the 5-HT system during poly I:C-induced fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:230-237.
371. Katafuchi T, Kondo T, Take S, Yoshimura M. Enhanced expression of brain interferon- α and serotonin transporter in immunologically induced fatigue in rats. *Eur J Neurosci* 2005;22(11):2817-2826.
372. Wirleitner B, Rudzite V, Neurauter G, et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2003;33(7):550-554.
373. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2012;109(9):1266-1271.
374. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300(20):2379-2388.
375. May HT, Sheng X, Catinella AP, Horne BD, Carlquist JF, Joy E. Antilipidemic adherence post-coronary artery disease diagnosis among those with and without an ICD-9 diagnosis of depression. *J Psychosom Res* 2010;69(2):169-174.
376. Casey E, Hughes JW, Waechter D, Josephson R, Rosneck J. Depression predicts failure to complete phase-II cardiac rehabilitation. *J Behav Med* 2008;31(5):421-431.
377. McGrady A, McGinnis R, Badenhop D, Bentle M, Rajput M. Effects of depression and anxiety on adherence to cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29(6):358-364.
378. Huffman JC, Smith FA, Fricchione GL, Januzzi JL, Nadelman S, Pirl WF. Depression and failure of cholesterol lowering after acute myocardial infarction. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12(1)PCC.08m00766.
379. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1798-1803.
380. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al. Relationship of physical fitness versus body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004;292(10):1179-1187.
381. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psych* 1998;20:29-42.
382. Faris R, Purcell H, Henein M, et al. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart* 2002;4: 541-51.
383. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, et al. Depression in elderly patients with congestive heart failure. *J Geriatr Psychiatry* 1991;24: 59-71.
384. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:199-205.
385. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84: 348-50.
386. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1542-9.
387. Zuccala G, Cocchi A, Carbonin P. The impact of depression on selfperceived health status. *J Am Geriatr Soc* 1995;43: 198-9.
388. Westlake C, Dracup K, Fonarow G, et al. Depression in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005;11: 30-5.
389. Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1811-7.
390. Jiang W, Hasselbad V, Krishan RR, et al. Patients with CHF and depression have a greater risk of mortality and morbidity than patients without depression. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 919-21.
391. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2000;6: 300-5.
392. Ormel J, Koeter MW, Van den Brink W, et al. Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 700-6.
393. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology Guideline for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;17: 1527-60.
394. Gottlieb SS, Kop WJ, Ellis SJ, et al. Relation of depression to severity of illness in heart failure (from Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training [HF-ACTION]). *Am J Cardiol* 2009;103(9): 1285-1289.
395. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98(3):319-324.
396. Ziegelstein RC, Kim SY, Kao D, et al. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom Med* 2005;67(3):393-397.
397. Elderon L, Smolderen KG, Na B, Whooley MA. Accuracy and prognostic value of American heart association: recommended depression screening in patients with coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(5):533-540.
398. Rollman BL, Belnap BH, Mazumdar S, et al. A positive 2-item patient health questionnaire depression screen among hospitalized heart failure patients is associated with elevated 12-month mortality. *J Card Fail* 2012;18(3):238-245.
399. Thombs BD, Ziegelstein RC, Whooley MA. Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the patient health questionnaire: data from the heart and soul study. *J Gen Intern Med* 2008;23(12):2014-2017.
400. Sowden G, Mastromauro CA, Januzzi JL, Fricchione GL, Huffman JC. Detection of depression in cardiac inpatients:

- feasibility and results of systematic screening. *Am Heart J* 2010;159(5):780-787.
401. Smolderen KG, Buchanan DM, Amin AA, et al. Real-world lessons from the implementation of a depression screening protocol in acute myocardial infarction patients implications for the American Heart Association depression screening advisory. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(3):283-292.
402. Ziegelstein RC, Thombs BD, Coyne JC, de Jonge P. Routine screening for depression in patients with coronary heart disease. Never mind. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(10):886-890.
403. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170(7):600-608.
404. Huffman JC, Mastromauro CA, Sowden G, Fricchione GL, Healy BC, Januzzi JL. Impact of a depression care management program for hospitalized cardiac patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(2):198-205.
405. Katon WJ, Lin EHB, Korff MV, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363(27):2611-2620.
406. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, et al. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(19):2095-2103.
407. Whooley MA. To screen or not to screen? Depression in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(10):891-893.
408. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, et al. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(4):387-396.
409. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ, et al. Depression and Anxiety in Heart Failure. *J Card Fail* 2005;11(6): 455- 463.
410. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3: 5-43.
411. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1024-8.
412. Shapiro PA, Lespérance F, Frasere-Smith N, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHART Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1999;137: 1100-6.
413. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (sertraline against depression and heart disease in chronic heart failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(9):692-699.
414. Fraticelli A, Gesuita R, Vespa A, et al. Congestive heart failure in the elderly requiring hospital admission. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23: 225-38.
415. Conti CR. The modern treatment of heart failure: how many drugs are enough? *Clin Cardiol* 2000;23: 139-40.
416. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 5th edition. Heidelberg, Berlin: Springer; 2005.
417. Coupland N, Wilson S, Nutt D. Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems. *J Psychopharmacol* 1997;11: 83-92.
418. Erfurth A, Loew M, Dobmeier P, et al. ECG-induced changes with paroxetine. Three case reports. *Nervenarzt* 1998;69: 629-31.
419. Hesslinger B, Harter M, Barth J, et al. Comorbidity of depressive disorders and cardiovascular diseases. Implications for diagnosis, pharmaco- and psychotherapy. *Nervenarzt* 2002;73: 205-17.
420. Godnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-basic pharmacology. *J Psychopharmacol* 1998;12 (Suppl B): 5-20.
421. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 875-82.
422. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137-40.
423. Babyak M, et al. Exercise Treatment for Major Depression: Maintenance of Therapeutic Benefit at 10 Months. *Psychosom Med* 2000;62: 633- 8.
424. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev* 2011;19(3):130-142.
425. Guck TP, Elsasser GN, Kavan MG, et al. Depression and congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2003;9(3):163-169.
426. Gary RA, Dunbar SB, Higgins MK, et al. Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure. *J Psychosom Res* 2010;69(2):119-131.
427. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23(1):56-62.
428. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6(4):278-296.
429. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;308(5):465-474.
430. Huffman JC, Mastromauro CA, Boehm JK, et al. Development of a positive psychology intervention for patients with acute cardiovascular disease. *Heart Int* 2011;6:47-54.
431. Sin NL, Lyubomirsky S. Enhancing well-being and alleviating depressive symptoms with positive psychology interventions: a practice-friendly meta-analysis. *J Clin Psychol* 2009;65(5):467-487.
432. Davis M, Brennan JM, Vish N, et al. Lessons learned from study of depression in cardiovascular patients in an acute-care heart and vascular hospital. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2013;26(1):6-9.
433. Shapiro PA. Treatment of depression in patients with congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14(1):7-12.
434. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(8):933-944.
435. Solberg LI, Trangle MA, Wineman AP. Follow-up and follow-through of depressed patients in primary care: the critical missing components of quality care. *J Am Board Fam Pract* 2005;18(6):520-527.
436. Wagner EH, Simon GE. Managing depression in primary care. *BMJ* 2001;322(7289):746-747.
437. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135(9):825-834.