

# SÍNTOMAS DEPRESIVOS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

## Epidemiología y Terapéutica

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

PFOL02006

## Depresión en Pacientes con Enfermedades Médicas Comórbidas

Comorbid Medical Illness	Prevalence Rate (%)
Cardiac Disease	17-27 (Rüdisch and Nemeroff 2003)
Cerebrovascular Disease	14-19 (Robinson 2003)
Alzheimer's Disease	30-50 (Lee and Lyketsos 2003)
Parkinson's Disease	4-75 (McDonal'd et al 2003)
Epilepsy	
Recurrent	20-55 (Kanner 2003)
Controlled	3-9 (Kanner 2003)
Diabetes	
Self-reported	26 (Anderson et al 2001)
Diagnostic interview	9 (Anderson et al 2001)
Cancer	22-29 (Raison and Miller 2003)
HIV/AIDS	5-20 (Cruess et al 2003)
Pain	30-54 (Campbell et al 2003)
Obesity	20-30 (Stunkard et al 2003)
General Population	10.3 (Kessler et al 1994)

Evans et al. BIOL PSYCHIATRY 2005;58:175-183

PFOL02006

## Asociaciones entre Depresión Mayor, Trastornos Bipolares, Distimia y Enfermedades Cardiovasculares

- Distimia tiene una asociación marcada con enfermedad coronaria (OR = 2.03; 95% CI = 1.21-3.39) superior a depresión unipolar (OR = 1.58; 95% CI = 1.09-2.30) o cualquier depresión (OR = 1.92; 95% CI = 1.37-2.70).
- La depresión unipolar (OR = 2.27; 95% CI = 1.29-3.99) muestra un OR significativo para la relación con enfermedad cerebrovascular en comparación con distimia pero sin significancia estadística.
- La categoría de "cualquier tipo de depresión" revela elevadas probabilidades (OR = 2.50; 95% CI = 1.46-4.28) para enfermedad cerebrovascular en comparación con depresión unipolar o distimia, pero menores probabilidades que el trastorno bipolar I (OR = 5.71, 95% CI = 1.23-26.66).

Baune BT. Psychother Psychosom. 2006;75(5):319-26.

PFOL02006

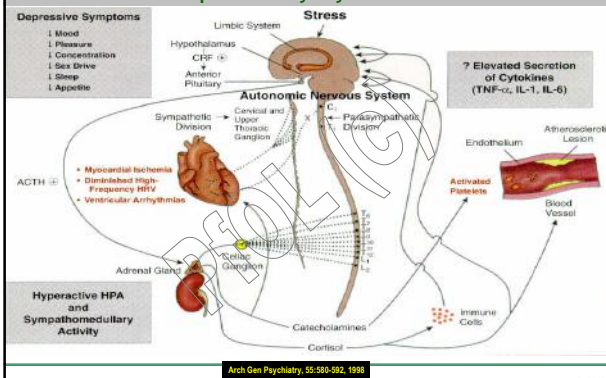
## Los Síntomas Depresivos se Asocian a Elevada Resistencia Vasculár Sistémica por Estrés

- 91 sujetos voluntarios sanos
- Los sujetos completaron la Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) y fueron categorizados como altamente depresivos (p.e., CES-D > or =16) o poco depresivos (p.e., CES-D <16).
- Los sujetos altamente depresivos exhibieron una mayor resistencia vascular sistémica (RVS) (p = .01) al inicio y en respuesta a un estresor que los sujetos poco depresivos.

Mathew SC. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug;67(4):509-13

PFOL02006

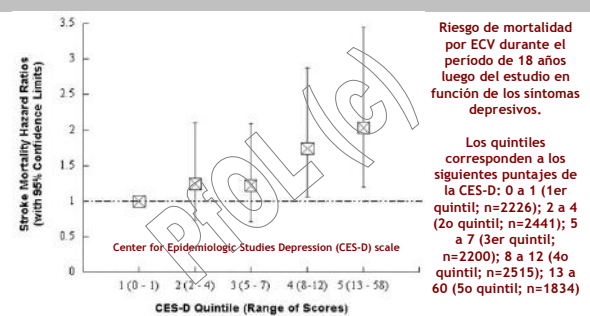
## La Relación Entre Depresión Mayor y Enfermedad Cardiovascular



Arch Gen Psychiatry. 55:588-592, 1998

PFOL02006

## Síntomas Depresivos y Enfermedad Cerebrovascular en Hombres



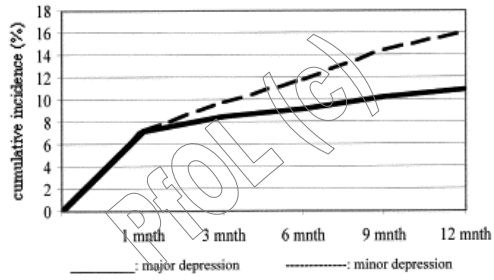
Riesgo de mortalidad por ECV durante el período de 18 años luego del estudio en función de los síntomas depresivos.

Los quintiles corresponden a los siguientes puntajes de la CES-D: 0 a 1 (1er quintil; n=2226); 2 a 4 (2o quintil; n=2441); 5 a 7 (3er quintil; n=2200); 8 a 12 (4o quintil; n=2515); 13 a 60 (5o quintil; n=1834)

Gump BB et al. Stroke. 2005;36:98-102

PFOL02006

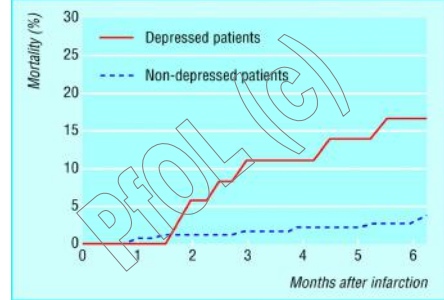
### Incidencia Acumulativa de Depresión Mayor y menor 1 a 12 Meses Luego de un Primer IAM



Jacqueline JM et al. J Psychosom Res 2004;56: 55-66

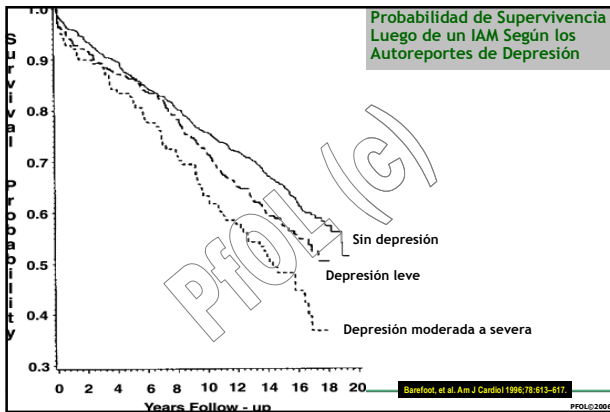
PFOL02006

### La Asociación entre Depresión Mayor y Mortalidad Luego de un IAM



Peveler et al. BMJ 2002;325:149-152 (originally published on JAMA, 270: 1819-1825, 1993)

PFOL02006

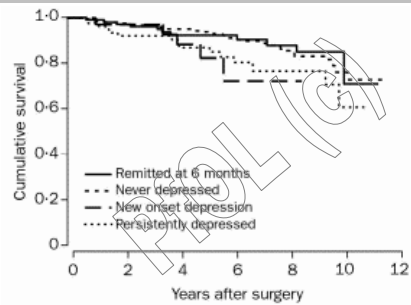


### Probabilidad de Supervivencia Luego de un IAM Según los Autoreportes de Depresión

Barefoot, et al. Am J Cardiol 1996;78:613-617

PFOL02006

### Depresión Como un Factor de Riesgo para Enfermedad Coronaria Luego de una Cirugía de "Bypass" Coronario

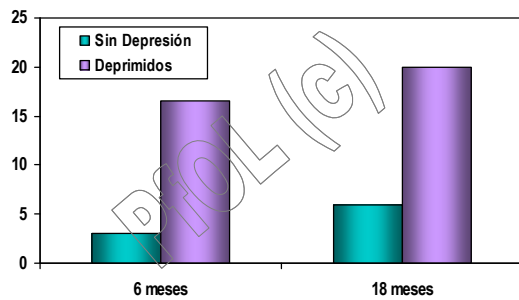


Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para todas las causas de mortalidad según el estado depresivo al inicio

Blumenthal et al. The Lancet 2003;362:694-699

PFOL02006

### Tasa de Mortalidad Coronaria a los 6 & 18 Meses Luego de un IAM en Sujetos Deprimidos o Sin Depresión



Frasere-Smith N. JAMA 1993; 270:1819-1825; Frasere-Smith N. Circulation 1995;91:999-1005

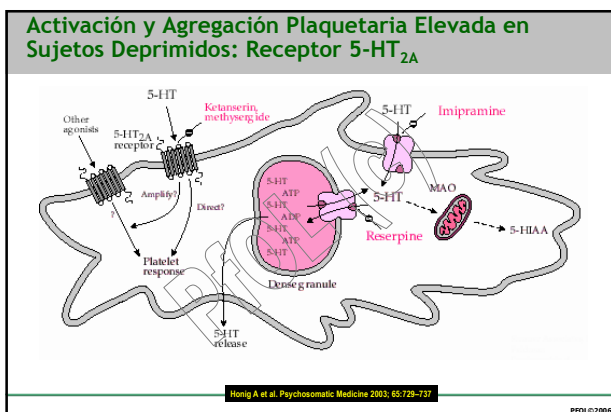
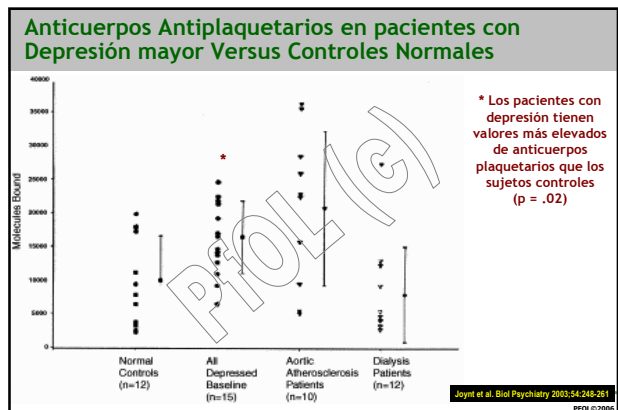
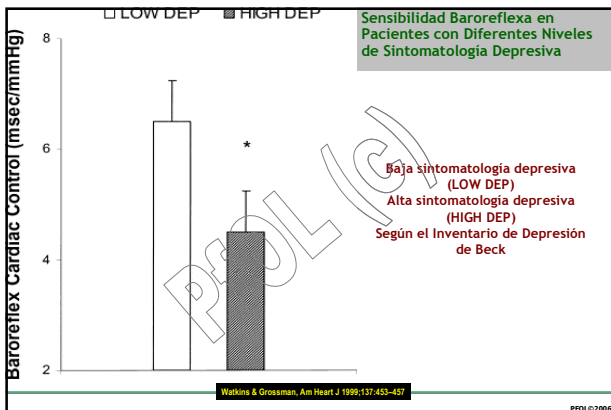
PFOL02006

### Factores de Riesgo Cardíaco en Pacientes con Diabetes Mellitus y Depresión Mayor

Risk Factors	Patients with No CVD (N = 3,010)		Patients with CVD (N = 1,215)		
	Major Depression (n = 320) % (n)	No Depression (n = 2,690) % (n)	Major Depression (n = 173) % (n)	No Depression (n = 1,042) % (n)	
0	1.6 (5)	8.9 (240)	2.9 (5)	6.5 (68)	
1	13.4 (43)	23.2 (623)	13.3 (23)	22.2 (231)	
2	22.5 (72)	29.5 (793)	22.5 (39)	26.3 (274)	
3	30.9 (99)	33.0 (880)	25.9 (45)	25.5 (266)	
4+	31.6 (101)	15.4 (414)	36.4 (63)	19.5 (203)	
$\chi^2$ unadjusted test	$\chi^2 = 87.26; df = 4; P < .001$		$\chi^2 = 29.12; df = 4; P < .001$		
Risk Factor	Major Depression % (N)	No Major Depression % (N)	Adjusted Odds Ratio for Major Depression	Wald's $\chi^2$ DF = 1	95% CI for Odds Ratios
Currently smoking	2.967 (93)	8.2 (216)	2.22	21.15 (P < .001)	1.58 to 3.11
BMI $\geq 30.0$	2.969 (93)	49.4 (1285)	47.67 (P < .001)	1.69	13.48 (P < .001) 1.28 to 2.23
Lower exercise level	3.010 (93)	48.2 (1266)	27.74 (P < .001)	1.72	17.86 (P < .001) 1.34 to 2.22
<10 days per week average					
Hypertriglyceridemia	3.010 (93)	33.8 (883)	0.38 (P = .54)	1.10	0.48 (P = .48) 0.84 to 1.43
High LDL level 130+	2.017 (62)	33.0 (862)	3.02 (P = .08)	1.10	1.27 (P = .28) 0.88 to 1.62
High triglyceride level 400+	3.022 (93)	8.4 (221)	2.53 (P = .11)	1.08	0.69 (P = .79) 0.67 to 1.74
Microalbuminuria	3.010 (93)	17.8 (470)	8.18 (P = .004)	1.29	2.79 (P = .004) 0.96 to 1.75
HbA <sub>1c</sub> > 8.0	3.101 (94)	33.0 (888)	30.05 (P < .001)	1.71	17.27 (P < .001) 1.33 to 2.20

Katon WJ et al. J GEN INTERN MED 2004;19:1192-1199

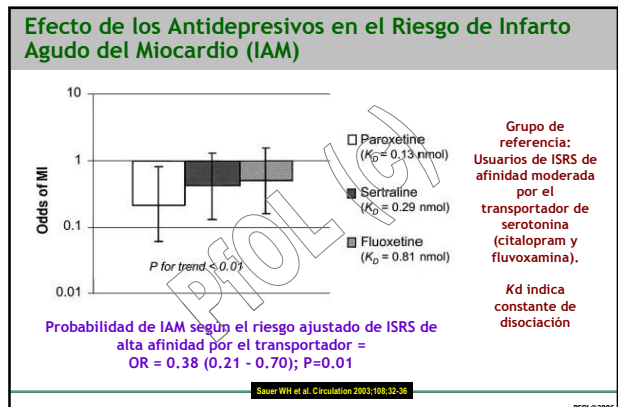
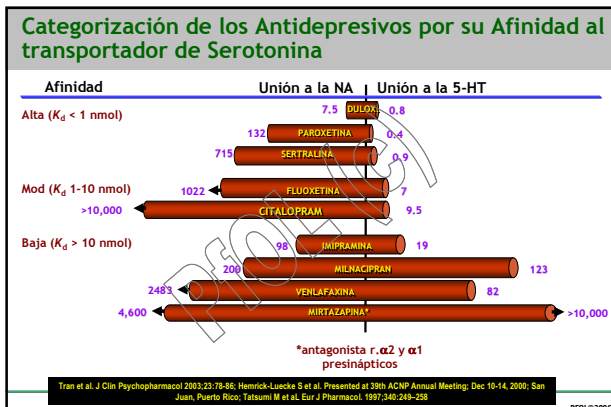
PFOL02006



### Efectos de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en la Agregación Plaquetaria

- La serotonina secretada por las plaquetas induce agregación plaquetaria y vasoconstricción.
- Los ISRS reducen las concentraciones de serotonina en plaquetas y en la sangre total después de dosis repetidas y podrían así exhibir un efecto inhibitorio en la activación plaquetaria.
- Los resultados de 3 estudios epidemiológicos evaluando el riesgo de IAM en pacientes tratados con antidepresivos, incluyendo ISRS, son controversiales respecto al beneficio potencial de los ISRS en el riesgo cardiovascular de pacientes deprimidos. Sin embargo, existe evidencia de que la exposición a ISRS no incrementa sustancialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes.

Schlenger RG & Meier CR. Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(3):149-62



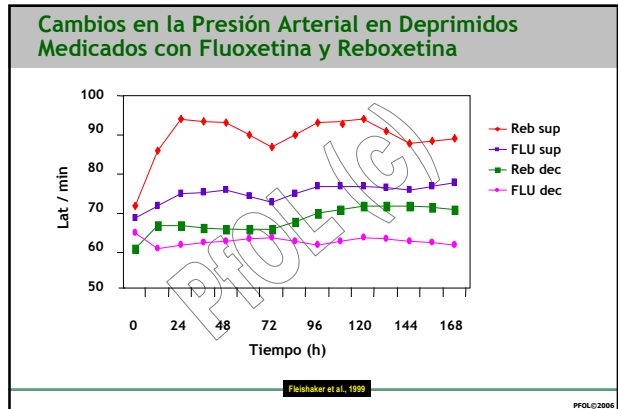
### Paroxetina Vs. Nortriptilina en Pacientes Deprimidos con Enfermedad Miocárdica Isquémica

	Paroxetine Group			Nortriptyline Group		
	Baseline	Week 2	Week 6	Baseline	Week 2	Week 6
No. of patients	41	38	37	40	36	26
Heart rate, beats/min	73 (10)	69† (5)†	72 (6)	75 (11)	82 (16)‡	83 (7)‡
Pulse rate, supine	66 (10)	64 (10)§	67 (10)	70 (12)	79 (14)§	79 (14)§
Pulse rate, standing	74 (11)	73 (12)	75 (11)	77 (14)	86 (16)‡	86 (16)‡
Blood pressure, mm Hg						
Systolic, supine	133 (15)	135 (18)	137 (15)†	142 (19)	140 (14)	141 (16)
Systolic, standing	129 (20)	129 (20)	129 (16)	138 (24)†	130 (16)§	132 (20)
Diastolic, supine	76 (9)	77 (11)	78 (11)	78 (10)§	80 (9)	81 (6)
Diastolic, standing	76 (13)	78 (15)	78 (13)	80 (11)	79 (10)	78 (13)
Conduction intervals, ms						
PR	165 (30)	159 (9)	162 (11)	168 (33)	171 (11)	173 (18)
QRS	100 (18)	99 (9)	100 (6)	101 (15)	102 (6)	104 (11)
QTc	420 (22)	419 (16)	419 (14)	427 (22)	434 (20)	416 (19)
Heart rate variability						
SDNN	112 (37)	121 (23)§	111 (27)	112 (19)	98 (27)	96 (16)§
pNN50	6.4 (10)	8.8 (5)†	6.3 (4)	6.5 (9)	4.2 (7)	4.1 (7)
VPDsh in patients with >6 VPDsh at baseline [n]	91 (16) [18]	88 (5)	107 (21) [13]	50 (5) [10]	38 (27)	38 (6) [9]

†p<.03  
‡p<.001  
§p<.05  
||p<.01

SDNN = Standard deviation of all normal R-R intervals

Rossa SP et al. JAMA 1998; 279:287-291



### Uso de Antidepresivos y Depresión Antes del Diagnóstico de Enfermedad Coronaria Isquémica

	casos (n=933)		controles (n=5516)		Adj Odds ratio (95% CI)	P value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Depresión sin ADs	41 (4)	191 (3)	1.41 (0.92 to 2.19)	0.12		
Cualquier AD	217 (23)	871 (16)	1.63 (1.28 to 2.08)	<0.0001		
Sólo ISRS	33 (4)	132 (2)	1.37 (0.81 to 2.31)	0.24		
Otros ADs	3 (0)	34 (1)	0.68 (0.14 to 3.29)	0.63		
Sólo ADTs	140 (15)	339 (6)	1.53 (1.15 to 2.03)	0.004		
Amitriptilina	78 (8)	322 (6)	1.07 (0.70 to 1.66)	0.75		
Dotiepina	79 (8)	288 (5)	1.67 (1.17 to 2.36)	0.005		
Lofepamina	36 (4)	133 (2)	1.54 (0.81 to 2.93)	0.18		

Hippisley-Cox et al., 2001

### Impacto del Uso de ADTs e ISRS en el Riesgo de IAM

Drug exposure*	Cases (n=63512)	Controls (n=378886)	OR (95% CI)
Any antidepressant	9087 (14.31%)	40146 (10.6%)	1.43 (1.40 to 1.47)
Any SSRI	2549 (4.01%)	10439 (2.76%)	1.49 (1.43 to 1.56)
Any TCA	7587 (11.95%)	33726 (8.90%)	1.41 (1.37 to 1.45)
Any MAOI	87 (0.14%)	413 (0.11%)	1.26 (1.00 to 1.59)
Any "other"	491 (0.77%)	2121 (0.56%)	1.39 (1.26 to 1.54)
Fluoxetine (SSRI)	1327 (2.09%)	5225 (1.38%)	1.54 (1.45 to 1.64)
Paroxetine (SSRI)	870 (1.37%)	3839 (1.01%)	1.37 (1.27 to 1.47)
Dothiepin (TCA)	2926 (4.61%)	13431 (3.54%)	1.33 (1.27 to 1.38)
Amitriptyline (TCA)	2627 (4.14%)	11500 (3.04%)	1.39 (1.33 to 1.46)
Lofepamine (TCA)	1394 (2.19%)	5647 (1.49%)	1.49 (1.41 to 1.59)

Las prescripciones de antidepresivos se asocian con riesgo elevado de IAM. El tamaño de estos efectos es similar para ADTs e ISRS; sin embargo, estas asociaciones se deben a factores propios de la depresión y a la utilización de los servicios de salud más que a eventos adversos específicos de los antidepresivos.

Tata LJ et al. Heart 2005;91:465-471

### El Estudio "Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial" (SADHART) - Biomarcadores de Plaquetas-Endotelio en Pacientes Deprimidos

Variable	Sertraline	Time of Treatment vs Baseline (t-Test)†		Placebo vs Baseline (t-Test)†	Sertraline vs Placebo at Single Time Point (t-Test)	Sertraline vs Placebo Across All Weeks (ANOVA)
		Sertraline	Placebo			
β-TG, IU/mL						
Baseline	85.9 ± 36.2	...	80.7 ± 21.7	...	NS	
6 Weeks	45.3 ± 15.7	0.001	67.8 ± 38.8	NS	0.032	
16 Weeks	42.8 ± 22.8	0.001	65.1 ± 26.1	0.015	0.034	0.005
P-selectin, ng/mL						
Baseline	113.1 ± 32.2	...	119.7 ± 31.2	...	NS	
6 Weeks	84.3 ± 24.3	0.001	82.3 ± 25.9	0.003	NS	
16 Weeks	70.4 ± 22.5	0.002	87.4 ± 24.0	0.006	0.013	NS
E-selectin, ng/mL						
Baseline	84.5 ± 29.8	...	84.5 ± 20.1	...	NS	
6 Weeks	72.0 ± 20.4	NS	81.3 ± 18.8	NS	NS	
16 Weeks	62.3 ± 16.4	0.004	73.4 ± 23.4	NS	NS	0.013

β-TG = beta-tromboglobulina; productos endoteliales selectivos (6-keto-PGF1α, VCAM-1)

Serebrany VL et al. Circulation 2003;108:938-944

### SADHART - Muerte, IAM, Enfermedad Coronaria y ECV en Pacientes Deprimidos

- Diferencia significativa en eventos cardiovasculares:
  - ◆ 22.4% - placebo
  - ◆ 14.5% - sertralina
- Los datos no permiten confirmar que la diferencia fue debida al efecto antidepresivo o al efecto de anti-agregación plaquetaria del ISRS

Glassman et al. JAMA 2002;287:1701-1709

### Uso Actual de ISRS y Riesgo de IAM

- Un análisis de casos y controles de la base de datos de práctica general del Reino Unido (GPRD) comparó 8,688 pacientes con un primer entre 1995 y 2001, y 33,923 controles y encontró un efecto protector para los ISRS.
- ORs ajustados (con 95% IC) mostraron:
  - ISRS vs. no ADs = 0.63 (0.43-0.91; p = 0.02)
  - No ISRS vs. no ADs = 0.92 (0.77-1.09; p = 0.32)
  - otros ADs vs. no ADs = 0.59 (0.29-1.20; p = 0.14)
  - ISRS vs. no ISRS = 1.42 (1.02-1.97; p = 0.04)

Schlienger RG et al. Drug Safety 2004; 27 (14): 1157-1165

PFOL02006