



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA



PUBLICACIÓN OFICIAL

Aspectos psicológicos en las enfermedades cardiovasculares

COORDINADORES

Jorge Plá Vidal

Javier Salvador Rodríguez

Aspectos psicológicos en las enfermedades cardiovasculares

Coordinadores

**Jorge Plá Vidal
Javier Salvador Rodríguez**

La publicación de esta monografía ha sido patrocinada por Merck Farma y Química, S.A.



© 2006 Sociedad Española de Cardiología

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ISBN: 84-88336-56-X

Depósito legal:

Presentación

MENTE Y CORAZÓN

En un mundo como el nuestro, lleno de estrés, con falta de tiempo para el ejercicio físico regular y las actividades de ocio, la relación entre las enfermedades mentales y el corazón constituye un tema muy interesante y de gran relevancia.

Los diferentes aspectos relacionados con la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, las toxicomanías, el tratamiento psicofarmacológico y las técnicas no medicamentosas (psicoterapia, relajación, terapia electroconvulsiva...), y los rasgos de la personalidad de los distintos pacientes, son algunos de los tópicos que un médico psiquiatra debería manejar en su práctica clínica habitual. Es frecuente que el paciente que acude a la consulta del cardiólogo padezca alguna forma de enfermedad mental que requiera una intervención y que, sin embargo, no precise ser remitido al especialista. El tratamiento de todos los aspectos que afectan a este paciente mejorará la evolución de su enfermedad cardiológica y facilitará un cumplimiento adecuado del tratamiento prescrito.

El estrés, agudo o crónico, que puede actuar como desencadenante de las enfermedades psiquiátricas o mantenedor de las mismas; es también un factor de gran importancia en la enfermedad cardiovascular, y la adaptación al mismo supone un reto en el que se puede fracasar o vencer. Algunas personas generan estrés en su comportamiento habitual por la forma de enfrentarse a cualquier actividad, el nivel de exigencia que se fijan, la inseguridad que experimentan, la dependencia que les lleva a estar insatisfechos, la pasividad, la competitividad que establecen o la baja tolerancia a la frustración que presentan. Por lo tanto, no debe extrañarnos que situaciones de estrés parecidas generen reacciones distintas en las personas, con repercusión variable en los sistemas corporales. La relación íntima entre éstos hace que las intervenciones eficaces en un sistema aislado permitan mejorar el resto.

Los fármacos antidepresivos de los que disponemos hoy permiten un uso seguro y eficaz para el tratamiento de la enfermedad depresiva y los trastornos por ansiedad. Los

inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y fluvoxamina) son fármacos que permiten al especialista no psiquiatra tratar con eficacia las manifestaciones depresivas y ansiosas de sus pacientes. Otros fármacos de aparición reciente permiten llevar a cabo tratamientos igualmente eficaces y seguros, actuando sobre dos vías de neurotransmisión (serotonina y noradrenalina; venlafaxina, mirtazapina o duloxetina) o sobre la vía noradrenérgica (reboxetina).

Los neurolépticos clásicos y los nuevos antipsicóticos (conocidos como atípicos o de segunda generación: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, sertindol, amisulpiride) plantean algunos efectos secundarios que requieren la atención por parte de los médicos no psiquiatras por lo que suponen de posibles factores de riesgo para la aparición de complicaciones médicas (como la prolongación del espacio Q-T o el síndrome metabólico, entre otros). Sin embargo, también el avance en este campo proporciona perfiles de fármacos eficaces y con menos efectos secundarios de tipo extrapiramidal para el paciente psicótico.

Los médicos de distintas especialidades han de conocer los tratamientos con psicoterapia –como la de tipo cognitivo-conductual–, que permiten al paciente modificar aspectos de su comportamiento diario y afrontar la vida con menor carga de estrés y mayor satisfacción, para así poder indicar a sus pacientes la necesidad de acudir a un terapeuta.

Espero que la lectura de esta monografía ayude a despejar las dudas más frecuentes en relación con la dualidad mente-corazón, sus enfermedades y el tratamiento, y permita mejorar el abordaje de nuestros pacientes valorados en su integridad.

Jorge Plá Vidal

Servicio de Psiquiatría.

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Índice de autores

Ana Alegría Barrero

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Eduardo Alegría Barrero

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Eduardo Alegría Ezquerro

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

José M. Castellano Vázquez

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Ana Martín Arnau

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

José Moreno Arribas

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Emilio Nasarre Lorite

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Jorge Plá Vidal

Servicio de Psiquiatría.
Clínica Universitaria de Navarra.
Pamplona

Moisés Rodríguez Mañero

Departamento de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.
Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Javier Salvador Rodríguez

Departamento de Endocrinología
y Nutrición. Clínica Universitaria
de Navarra. Pamplona

María Inés Toro Grajales

Especialista en Endocrinología.
Fundación Santa Fe.
Clínica Reina Sofía.
Bogotá (Colombia)

Índice de capítulos

Capítulo 1

Factores neuroendocrinos y psicopatológicos en las enfermedades cardiovasculares	1
<i>J. Salvador Rodríguez, M.^ªI. Toro Grajales</i>	

Introducción	1
Concepto de estrés. Estrés agudo y crónico	2
Respuesta neuroendocrina al estrés	2
Estrés psicológico y respuestas hormonales	7
Relación entre estrés, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular ...	7
Las enfermedades psiquiátricas y el riesgo cardiovascular	9
Bibliografía	11

Capítulo 2

La personalidad como factor de riesgo	15
<i>J.M. Castellano Vázquez, E. Nasarre Lorite</i>	

Introducción	15
Subtipos de personalidad	16
Patrón de personalidad tipo A	17
Patrón de personalidad tipo D	19
Bibliografía	22

Capítulo 3

Estrés y enfermedad cardiovascular	23
<i>A. Martín Arnau, M. Rodríguez Mañero</i>	

Introducción	23
Aspectos conceptuales	23

Estrés y factores de riesgo	25
Estrés y enfermedades cardíacas	27
Aspectos fisiopatológicos	29
Algunas consideraciones terapéuticas	30
Conclusiones	31
Bibliografía	32

Capítulo 4

Comportamientos patológicos y cardiopatías	35
---	-----------

J.M. Castellano Vázquez, J. Moreno Arribas

Introducción	35
Cardiología conductual	35
Factores de riesgo cardiovascular	36
Impacto de los síntomas depresivos y factores psicosociales en la adherencia a la medicación en la enfermedad cardiovascular	39
Terapia comportamental en pacientes cardiopatas	40
Bibliografía	42

Capítulo 5

Depresión y cardiopatías	45
---------------------------------------	-----------

E. Alegría Barrero

Introducción	45
Depresión y cardiopatía isquémica	45
Depresión e insuficiencia cardíaca	50
Bibliografía	53

Capítulo 6

Mente, corazón y fármacos: apuntes prácticos para el cardiólogo	57
--	-----------

E. Alegría Ezquerro, A. Alegría Barrero

Introducción	57
Efectos de los fármacos psicotropos sobre el corazón	58
Efectos adversos relacionados con la mente de los fármacos cardioactivos ..	60
Interacciones entre fármacos cardioactivos y psicotropos	61
Bases del tratamiento de las enfermedades mentales	61
Conclusiones	66
Bibliografía	66

Capítulo 1

Factores neuroendocrinos y psicopatológicos en las enfermedades cardiovasculares

J. Salvador Rodríguez, M.^ªI. Toro Grajales

INTRODUCCIÓN

La humanidad está sufriendo a lo largo de las últimas décadas un aumento significativo de las tasas de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y de la prevalencia de sus factores de riesgo como obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial, que con frecuencia se asocian en los mismos individuos, multiplicando las probabilidades de sufrir un evento vascular de consecuencias imprevisibles.

Aun cuando los mecanismos que enlazan el llamado progreso y el desarrollo de enfermedad cardiovascular son múltiples, es razonable postular una influencia promotora por parte de factores ambientales en los que cabe considerar, por un lado, los de índole nutricional y de actividad física, que se encuentran relacionados con el aumento de la prevalencia de obesidad y sus enfermedades asociadas, y los de estirpe psicológica por otro, en cuya fisiopatología juega un papel preponderante el estrés⁽¹⁾.

Conforme se conocen mejor los agentes estresantes y las características de la respuesta específica del organismo⁽²⁾, existen más evidencias de que ambos factores están involucrados en el desarrollo de diferentes entidades patogénicas, tanto cardiovasculares como metabólicas, psiquiátricas o neoplásicas. El conocimiento de los elementos moduladores de la respuesta al estrés puede, por tanto, aportar una información decisiva aplicable a la prevención y al tratamiento de numerosas enfermedades de alta prevalencia en nuestra sociedad.

CONCEPTO DE ESTRÉS. ESTRÉS AGUDO Y CRÓNICO

Desde la teoría inicial propuesta por *Hans Selye* en 1936⁽³⁾ —en la que se desarrolló por primera vez el concepto de síndrome general de adaptación y sus fases de alarma, resistencia y agotamiento como reacción del organismo ante una agresión— hasta la actualidad han sido numerosos y heterogéneos los intentos para consensuar el significado de estrés. Así, se han empleado términos como *desequilibrio o disarmonía de la homeostasis*, *discrepancia entre expectativa y percepción del entorno* y *alostasis*. El término *alostasis*, acuñado por *Sterling* y *Eyer*⁽⁴⁾, hace referencia a la capacidad para mantener la estabilidad del medio interno frente a la influencia de elementos externos, es decir, a la adaptación. Cuando la alostasis es ineficaz o inadecuada o el agente que la motiva se prolonga en el tiempo, no se alcanza la adaptación, dando lugar a lo que se conoce como *carga alostática*, que traduce el desgaste producido por la infra o sobreactividad de los sistemas alostáticos. Estos conceptos han sido asumidos por *McEwen*, quien define el estrés como una amenaza real —o interpretada— a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo que da lugar a respuestas específicas, fisiológicas o conductuales, con el fin de recuperar la homeostasis, y cuya cronicidad es potencialmente patológica^(5,6).

Básicamente, un agente estresante es capaz de desencadenar de forma aguda una respuesta proporcional encaminada a que el organismo compense la situación recuperando la homeostasis inicial. Cuando la respuesta al agente es excesiva, repetitiva o, sobre todo, prolongada en el tiempo, como sucede en el **estrés crónico**, se produce la carga alostática, que puede entenderse como una sobrerreacción de los mecanismos adaptadores capaz de generar enfermedad transformando un mecanismo protector y de ajuste transitorio de sistemas frente a la agresión en otro de efecto prolongado con alto poder patogénico (**Figura 1**). La respuesta del organismo implica la participación de distintos sistemas reguladores de la homeostasis, que sufren alteraciones funcionales en el estrés crónico, constituyendo así la base del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inmunológicas y psiquiátricas (**Figura 1**). La respuesta al **estrés agudo** induce hiperactividad cardiocirculatoria y disponibilidad de sustratos metabólicos para luchar o escapar de una agresión, mientras se estimula el sistema inmune y se facilita el recuerdo de situaciones de alarma. Los sistemas de respuesta al estrés están diseñados para que permitan escapar o combatir una amenaza, pero no para que ésta se produzca de forma repetida o constante o sea de tipo psíquico^(1,4-6), como ocurre en el psicoestrés crónico, que con frecuencia actualmente tiene lugar en la vida cotidiana.

Tanto factores genéticos prenatales como psicológicos modulan la respuesta individual al estrés, explicando la gran variabilidad interindividual frente a estímulos similares. Adicionalmente, existen evidencias demostrativas de que distintos agentes estresantes ocasionan respuestas diferentes, con activación de sistemas neuroendocrínicos específicos⁽²⁾.

RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL ESTRÉS

Los dos sistemas preferentemente comprometidos con el mantenimiento de la homeostasis en respuesta a un agente estresante son el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y el sistema nervioso autónomo (SNA)^(7,8) (**Figura 2**).

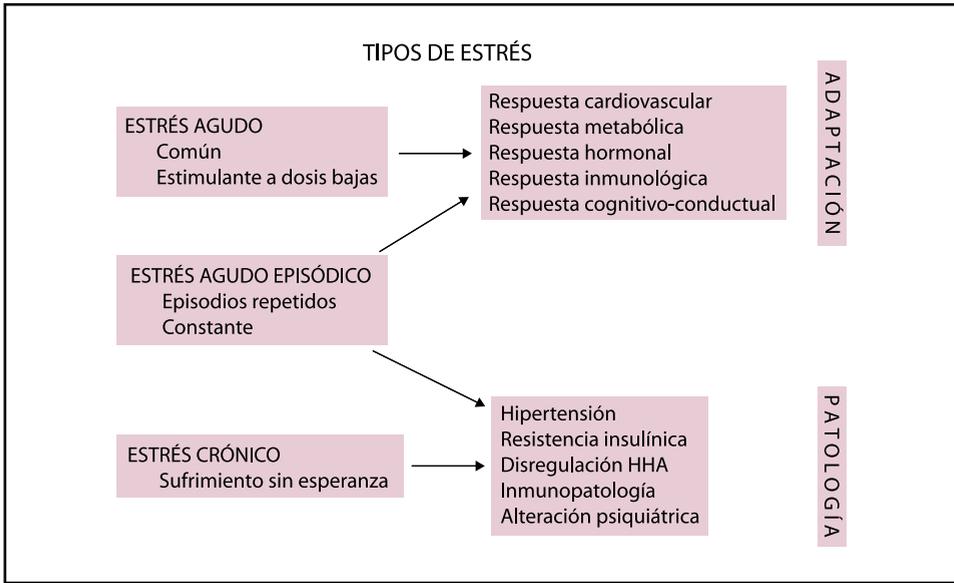


Figura 1. El estrés agudo desencadena respuestas adaptativas, mientras que el estrés crónico da lugar a carga alostática con maladaptación que induce el desarrollo de patología. HHA: hipotálamo-hipófiso-adrenal.

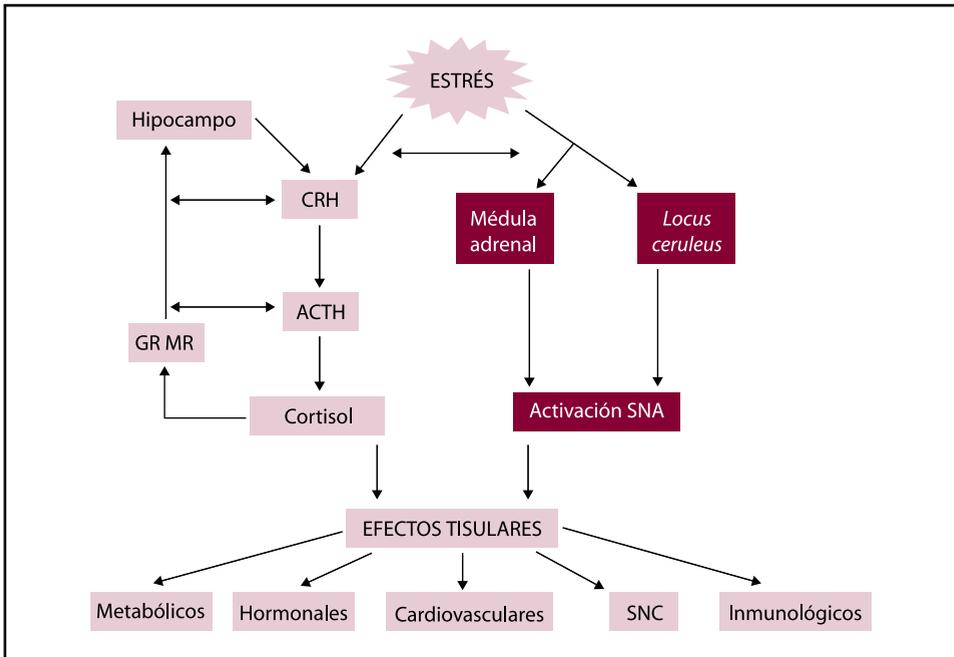


Figura 2. El estrés induce activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y del sistema nervioso simpático. Los mecanismos de retroalimentación a través de receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides (GR y MR) son esenciales para la compensación de la hipercortisolemia. Ambos ejes producen efectos sobre distintos sistemas homeostáticos del organismo. ACTH: adrenocorticotrofina; CRH: hormona liberadora de corticotrofina; SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central.

Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

El elemento esencialmente controlador de la actividad del eje HHA es la CRH (**hormona liberadora de corticotrofina**), péptido de 41 aminoácidos que es sintetizado y segregado por las neuronas de la división parvicelular del núcleo paraventricular del hipotálamo⁽⁹⁾. La neurosecreción de CRH es vertida al sistema porta hipofisario, merced al cual alcanza la adenohipófisis, donde, mediante la interacción con receptores CRH de tipo 1 localizados en la superficie de las células corticotropas, estimula la síntesis y liberación de adrenocorticotrofina (ACTH), que a su vez alcanza por la circulación general la corteza suprarrenal, donde estimula la síntesis de cortisol por parte de las células de la capa fasciculada. La hipercortisolemia final inducida por el concurso de un agente estresante genera a corto plazo una respuesta metabólica que produce neoglucogénesis y resistencia insulínica, elevación de la presión arterial y preparación del sistema inmunitario para contrarrestar un posible agente patógeno^(7,8). Para evitar la sobreactivación mantenida del eje HHA existen mecanismos de retroalimentación que son mediados por la interacción del cortisol con receptores de glucocorticoides tipo 1 (o receptores de mineralocorticoides) y tipo 2⁽⁹⁾. Estos receptores citoplasmáticos se encuentran localizados en casi todos los tejidos y más específicamente en las células corticotropas, en neuronas secretoras de CRH y en otras estructuras neurales como el hipocampo, desde donde parten conexiones inhibitorias hacia las neuronas productoras de CRH del núcleo paraventricular hipotalámico. A diferencia del hipocampo, la interacción glucocorticoide a nivel de la amígdala genera estimulación de la secreción de CRH. Así pues, el eje HHA debería denominarse *sistema límbico-HHA* en sentido estricto. La activación del eje HHA modula, además, respuestas conductuales y de memoria mediante su interacción con otras áreas del sistema nervioso central como son la amígdala y el hipocampo⁽¹⁰⁾. Los mecanismos de retroalimentación negativa juegan un papel esencial a la hora de limitar la duración e intensidad de la respuesta HHA al estrés. Su disfunción es causa de sobreexposición de los tejidos a los glucocorticoides y de los consiguientes efectos dañinos sobre las funciones superiores (memoria, estado anímico), así como sobre los sistemas cardiovascular, metabólico, inmunológico y óseo.

El control de la secreción y acción de CRH (**Figura 3**) se contempla como fundamental en la regulación de la respuesta al estrés, pues un gran número de las consecuencias que produce son revertidas mediante tratamiento previo con antagonistas del receptor tipo 1 de CRH⁽¹¹⁾. Adicionalmente, la inmunización contra CRH bloquea la respuesta de ACTH a la hipoglucemia, demostrando el papel del CRH en este tipo de estrés.

Tanto la oxitocina como especialmente la **vasopresina** segregada por neuronas parvicelulares del núcleo paraventricular potencian la respuesta de ACTH a CRH⁽⁹⁾. La propia vasopresina, merced a su acción sobre el receptor V_{1b} en la célula corticotropa, puede desempeñar un papel incluso más relevante que el CRH en el control de la actividad del eje HHA en situaciones de estrés crónico o en respuesta a agentes estresantes de tipo osmótico o hipovolémico que poseen un efecto reclutador de neuronas vasopresinérgicas, así como un efecto regulador positivo sobre los receptores V_{1b} ^(2,9). Los efectos de la oxitocina sobre el eje HHA son controvertidos.

La regulación de la secreción de CRH se encuentra controlada también por otros **neurotransmisores**, entre los que destaca la influencia estimuladora de serotonina y

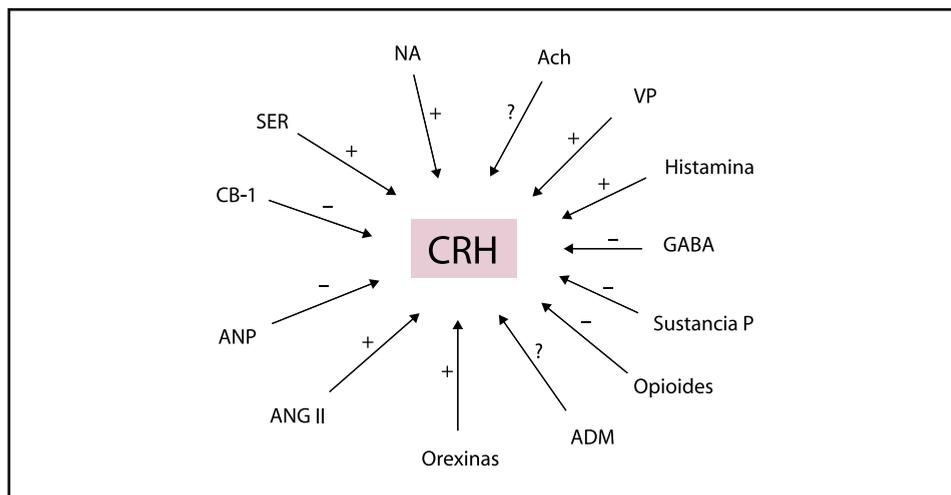


Figura 3. Regulación neuroendocrina de la secreción de CRH (hormona liberadora de corticotrofina). Ach: acetilcolina; ADM: adrenomedulina; ANG II: angiotensina II; ANP: péptido atrial natriurético; CB-1: receptor cannabinoide tipo 1; GABA: ácido γ -aminobutírico; NA: noradrenalina; SER: serotonina; VP: vasopresina.

de acetilcolina, si bien en humanos la administración del agonista colinérgico piridostigmina no induce estimulación de la secreción matutina ni nocturna de ACTH o cortisol⁽¹²⁾, y la respuesta del eje HHA a la hipoglucemia no es inhibida por el antagonista muscarínico pirenzepina. La administración de precursores de la síntesis de serotonina como triptófano y 5-hidroxitriptófano, así como de agonistas serotoninérgicos indirectos se sigue de estimulación de la secreción de ACTH y cortisol. Tanto los receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ como $5HT_{2C}$ se han visto implicados en la estimulación de algunos tipos de estrés (hemorragia, deshidratación) sobre la secreción de vasopresina y oxitocina.

La participación de **influencias adrenérgicas** en la respuesta del eje HHA a la hipoglucemia es más que probable, dado el efecto inhibitorio que ejerce el tratamiento previo con bloqueantes α -adrenérgicos.

La acción de CRH sobre la célula corticotropa desencadena el procesamiento de la molécula de proopiomelanocortina, que da lugar a la síntesis de ACTH y de β -lipotropina, que a su vez es precursor de los **péptidos opiáceos**, entre los que destaca la β -endorfina. Los estudios en humanos han comprobado el efecto estimulador que la administración del antagonista opiáceo naloxona ejerce sobre la actividad del eje HHA. El efecto inhibitorio del tono opiáceo probablemente se ejerce a nivel hipotalámico y posiblemente se debe a la interacción con vasopresina más que con CRH, si bien se ha demostrado un efecto inhibitorio *in vitro* de los péptidos opiáceos sobre la secreción de CRH por parte de neuronas en cultivo⁽⁹⁾.

Al igual que el sistema opiáceo, la **neurotransmisión gabaérgica** posee un efecto inhibitorio de la actividad del eje HHA que probablemente tiene lugar sobre la síntesis de CRH. La administración de benzodiazepinas, como alprazolam, que poseen efecto GABA-agonista inhibe la secreción de ACTH y cortisol tanto basalmente como estimulada por hipoglucemia. Tanto el sistema opiáceo como las vías gabaérgicas y el

sistema endocannabinoide pueden verse implicados en el mecanismo de retroalimentación por el cual CRH reduce su propia secreción. Los experimentos realizados con el bloqueador de receptores mineralocorticoides canrenona sugieren que los mecanismos de retroalimentación se encuentran poco operativos en la ancianidad, lo que puede explicar la hiperactividad del eje HHA que se observa en este colectivo de individuos, al igual que puede suceder en otros modelos de hipercortisolemia⁽¹³⁾.

La acción tisular del cortisol segregado por la corteza suprarrenal depende, en primer lugar, de la actividad de la enzima intracelular 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que cataliza la conversión de cortisol en el metabolito inactivo cortisona, mecanismo que es fundamental para proteger el receptor glucocorticoide tipo 1. La hiperactividad de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 favorece la síntesis intracelular de cortisol, lo que puede promover efectos propios de la hiperactividad del eje HHA⁽¹⁴⁾. Además, la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides se ha mostrado variable, siendo éste uno de los mecanismos para explicar algunas enfermedades en cuya fisiopatología se encuentra implicada la disregulación del sistema HHA⁽¹⁵⁾.

Otros ejes hormonales

La respuesta al estrés agudo, como el inducido por hipoglucemia, se caracteriza por un aumento en la secreción de prolactina y hormona de crecimiento, este último efecto en probable relación con disminución de somatostatina o estimulación de GHRH (hormona liberadora de la hormona de crecimiento). Otros ejes como el hipotálamo-hipófiso-tiroideo y el hipotálamo-hipófiso-gonadal sufren un efecto inhibitor.

Respecto a los mecanismos implicados en la inhibición gonadal por estrés, los datos disponibles sugieren que el nivel más importante de actuación es el hipotalámico, si bien el aumento de cortisol es capaz de inhibir no sólo la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), sino también la de gonadotropinas a nivel hipofisario y los efectos de FSH (hormona folículo-estimulante) y LH (hormona luteinizante) a nivel gonadal⁽⁷⁻¹⁰⁾. Tanto los péptidos opiáceos como las catecolaminas, la serotonina o directamente la CRH, incluso a través de receptores CRH-R2, y la vasopresina son los principales candidatos a mediar la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con el estrés⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Sistema nervioso autónomo

El SNA está representado, por una parte, por el *locus ceruleus* y otros grupos de neuronas noradrenérgicas situadas en la médula y la protuberancia, y, por otra parte, por la producción de la médula suprarrenal, cuyo principal componente es la **adrenalina**. Además de los efectos cardiovasculares y metabólicos inducidos por la descarga adrenérgica como sistema de alarma, existe un circuito reverberante entre el SNA y el eje HHA (**Figura 2**), de modo que la activación adrenérgica estimula la secreción de CRH y hay neuronas que proyectan axones desde el núcleo paraventricular del hipotálamo al *locus ceruleus* cuyo efecto es estimulador de la secreción de noradrenalina^(7,8). Asimismo, la noradrenalina activa la amígdala, que es la principal estructura relacionada con conductas relacionadas con el miedo y la aversión.

La activación del SNA estimula la síntesis de interleuquina 6 (IL-6), citoquina con potente efecto proinflamatorio y que, además, ejerce una acción estimuladora sobre la secreción de CRH hipotalámica^(7,8). Por otra parte, la producción de DHEA (dehidroepiandrosterona) de la corteza adrenal en respuesta a ACTH tiene un efecto inhibitorio sobre IL-6, contrarrestando parcialmente la estimulación simpática⁽¹⁶⁾. Además, la activación simpática estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que favorece la hipertensión arterial y el aumento de volumen circulante.

Otros circuitos neuronales

Los sistemas mesocortical y mesolímbico, de componentes predominantemente dopaminérgicos, se encuentran bajo control de CRH, de las vías noradrenérgicas provenientes del *locus ceruleus* y del efecto de los glucocorticoides. El sistema mesocortical posee un efecto inhibitorio de la respuesta al estrés. Ambos sistemas se encuentran relacionados con fenómenos de anticipación y motivacionales⁽⁷⁻⁹⁾.

ESTRÉS PSICOLÓGICO Y RESPUESTAS HORMONALES

La aplicación TSST (*Trier Social Stress Test*), una prueba de estrés psicológico homologada que conjuga aritmética y exposición oral en público, genera una activación significativa del eje HHA y del sistema nervioso simpático medida por el aumento de la frecuencia cardíaca y de la concentración de catecolaminas en plasma⁽¹⁷⁾. La relación entre la respuesta simpatoadrenal al psicoestrés y la obtenida tras aplicación de otro estímulo, como el ejercicio físico o la administración de naloxona, es controvertida, observándose paralelismo o divergencia según las series^(18,19). Tampoco es predecible el comportamiento ante situaciones de la vida real a partir de las respuestas obtenidas tras aplicación del estrés de laboratorio. Es evidente que va a haber gran variación entre individuos, sin que sea fácil conocer a qué se debe.

Cuando se aplica el TSST de forma repetida, se observa que existe una atenuación de la respuesta de cortisol y ACTH, mientras que la activación simpática no se modifica tras las aplicaciones subsiguientes del estímulo estresante⁽²⁰⁾. La respuesta de amilasa salivar, que se eleva tras aplicación de TSST, muestra otra perspectiva de la respuesta al estrés que se correlaciona con la actividad adrenérgica, ofreciendo otra posibilidad de evaluación de este sistema⁽²¹⁾.

RELACIÓN ENTRE ESTRÉS, SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las situaciones de estrés crónico se asocian a trastornos en la regulación funcional del eje HHA manifiestos por alteraciones en el ritmo circadiano y en la prueba de supresión con dexametasona⁽²²⁾. Uno de los mecanismos que se ha postulado para explicar estas alteraciones se refiere al daño neuronal que se produce a nivel del **sistema límbico**, donde se ha demostrado reducción del volumen de estructuras neuronales en situaciones de estrés crónico, como sucede en pacientes con depresión, aunque los hallazgos no son uniformes⁽²³⁾. Estas alteraciones, además de producir deficiencias cognitivas, pueden causar disfunción de los sistemas de retroalimentación que faciliten el

mantenimiento de la hipercortisolemia. Adicionalmente, los polimorfismos en el receptor de glucocorticoides pueden asociarse a retroalimentación defectuosa, hipercortisolemia y un perfil metabólico desfavorable⁽²⁴⁾.

Así pues, la respuesta al estrés genera elevación de cortisol y activación del sistema nervioso simpático, con elevación subsiguiente de citoquinas proinflamatorias y supresión de la actividad gonadotrópica y somatotrópica (**Figura 4**).

La **hipercortisolemia** es un elemento de la respuesta al estrés que, de mantenerse crónicamente, va a favorecer la obesidad visceral y la resistencia insulínica, con las consecuencias cardiometabólicas que ambos factores generan^(14,16). Con frecuencia se ha sugerido un posible papel de la hipercortisolemia en el desarrollo de síndrome metabólico a través de inducir una inhibición de la secreción y acción de la insulina, especialmente en adipocitos y células hepáticas, donde los glucocorticoides afectan a la capacidad de traslocación del transportador de glucosa GLUT 4 a la superficie celular^(14,25). Adicionalmente, el cortisol inhibe la glucógeno-sintasa a nivel muscular. Además de este efecto favorecedor de insulinresistencia e insulindeficiencia, el exceso de cortisol favorece el desarrollo de obesidad visceral, que constituye un elemento esencial en el síndrome metabólico^(14,25). Es en ese compartimento donde se encuentran los adipocitos con mayor número de receptores para glucocorticoides.

Aunque el paradigma de estos efectos es el síndrome de Cushing, la **obesidad visceral** también cursa con alteraciones del eje HHA⁽²⁶⁾, por lo que es plausible proponer que una hiperactividad discreta del eje HHA es potencialmente causante de algunos estigmas propios del síndrome de Cushing como son la obesidad visceral, resistencia insulínica, dislipemia y el consiguiente estado proinflamatorio y protrombótico^(14,25).

La inhibición simultánea de la función gonadal y somatotrópica inducida tanto por hipercortisolemia como por hiperactividad simpática favorece las alteraciones descritas.

La repetida **activación simpática** derivada del estrés y de la hiperinsulinemia, a través de liberar catecolaminas y activar el eje renina-angiotensina-aldosterona, es promotora de hipertensión arterial, disfunción autonómica cardíaca y de la liberación de IL-6, que a su vez (**Figura 4**), además de favorecer un estado proinflamatorio, es un amplificador de la actividad HHA^(27,28).

La demostración de hiperactividad adrenocortical y de hiperfunción del sistema nervioso simpático en pacientes con síndrome metabólico⁽²⁹⁾, y el hecho de que personas con psicoestrés crónico muestren alteraciones significativas en las cifras de presión arterial y en los marcadores de regulación autonómica⁽³⁰⁾ ofrecen una explicación razonable a la asociación comprobada entre estrés laboral o general y morbimortalidad cardiovascular. Adicionalmente, la reactividad de la presión arterial al estrés psicológico se relaciona con la existencia de calcificación coronaria⁽³¹⁾ y de aterosclerosis carotídea⁽³²⁾. En relación con la fisiopatología de estas alteraciones, se ha demostrado que el estrés mental es un inductor de disfunción endotelial en individuos sanos, lo que diseña un puente de unión entre psicoestrés y aterogénesis⁽³³⁾. También se han demostrado alteraciones en el control serotoninérgico de la secreción de prolactina en pacientes con síndrome metabólico, lo que propone la participación de una disfunción del sistema nervioso central en la patogenia de este cuadro⁽³⁴⁾.

El corolario y la trascendencia de estas investigaciones vienen dados por la asociación existente entre estrés crónico social⁽³⁵⁾ o laboral⁽³⁶⁾, síndrome metabólico y enfer-

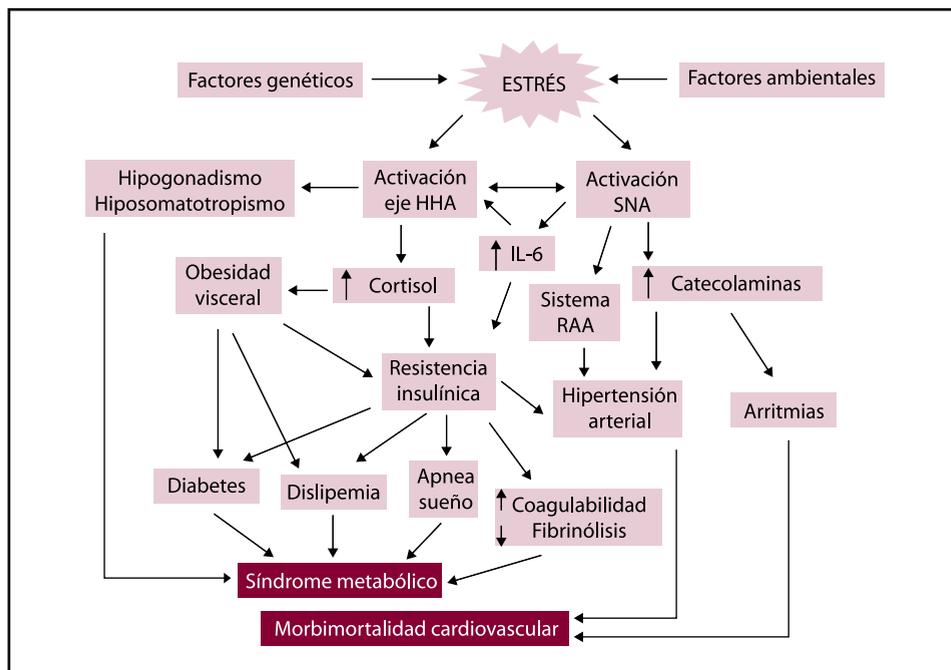


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos que median los efectos del estrés sobre el desarrollo de síndrome metabólico y el aumento de morbimortalidad cardiovascular. HHA: hipotálamo-hipófiso-adrenal; IL-6: interleuquina 6; RAA: renina-angiotensina-aldosterona; SNA: sistema nervioso autónomo.

medad cardiovascular, y por la asociación de factores psicosociales al riesgo de infarto de miocardio⁽³⁷⁾, observaciones que dan soporte a la hipótesis del papel que juega el estrés sobre el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica.

LAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes afectados de enfermedades psiquiátricas tienen un riesgo aumentado de **muerte prematura** que es especialmente alto en la esquizofrenia y en la depresión mayor⁽³⁸⁾. Aunque este fenómeno se debe en parte a un estilo de vida poco saludable, es bien conocido que el riesgo relativo de cardiopatía isquémica en pacientes con depresión es 2 veces superior⁽³⁹⁾, mientras que en la esquizofrenia el riesgo de enfermedad cardiovascular es 2,3 veces superior al de personas sin esta patología⁽⁴⁰⁾. Tanto la obesidad como la diabetes mellitus y la dislipemia son más frecuentes en pacientes con depresión, y especialmente con esquizofrenia, alcanzando una prevalencia entre 2 y 3 veces superior a la de la población general^(40,41). Concretamente, la prevalencia de **diabetes** en la población esquizofrénica alcanza el 18%, mientras que la de **síndrome metabólico** es del 37%, en contraste con el 24% en la población general. Aunque algunos de los tratamientos farmacológicos empleados en estas entidades empeoran el perfil metabólico, los esquizofrénicos sin tratar presentan hasta 3 veces más magnitud de grasa intraabdominal que los individuos sanos, lo que constituye un elemento esencial en el desarrollo de resistencia insulínica y síndrome metabólico⁽⁴²⁾.

Los mecanismos implicados en este aumento de factores de riesgo cardiovascular son poco conocidos, aunque el papel que desempeñan las alteraciones en la función del eje HHA está en el punto de mira de los investigadores, ya que en la depresión son los pacientes hipercortisolémicos los que muestran mayor acúmulo de grasa visceral⁽⁴³⁾.

Aunque existe una gran variabilidad interindividual, la depresión mayor se caracteriza por atenuación de ritmo circadiano de cortisol, elevación de cortisol urinario y reducida supresión tras dexametasona (**Figura 5**). Las alteraciones del eje HHA en la esquizofrenia son menos evidentes⁽⁴²⁾.

Las observaciones que indican que las intervenciones terapéuticas de tipo psicossocial pueden mejorar la evolución clínica, aunque controvertidas, ofrecen una ventana terapéutica aún por explorar en su total dimensión⁽⁴⁴⁾.

Otras enfermedades psiquiátricas como el **síndrome de estrés postraumático** también muestran peculiaridades en el perfil de función adrenal, caracterizado en este caso por exagerada variación circadiana y marcada supresión tras dexametasona (**Figura 5**)⁽⁴⁵⁾. Otras entidades clínicas se caracterizan por hipoactividad del sistema HHA, lo que puede ejercer una influencia significativa en su fisiopatología y etiopatogenia (**Figura 6**).

En resumen, existen suficientes evidencias indicativas de que el estrés crónico juega un papel patogénico en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Este concepto permite abrir nuevas expectativas terapéuticas en una patología muy prevalente y con alto impacto en la economía sociosanitaria, calidad y expectativa de vida. Sin embargo, su trascendencia real es muy variable de un individuo a otro, por lo que es difícil diseñar pautas personales de tratamiento, a excepción de las medidas generales que van encaminadas a reducir el impacto de los agentes estresantes, como la relaja-

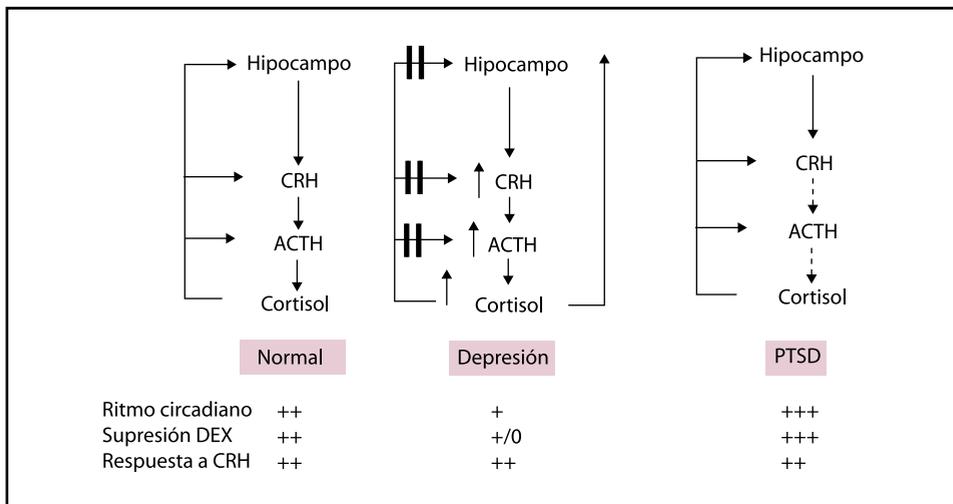


Figura 5. En la depresión están disminuidos los mecanismos de retroalimentación que dan lugar al mantenimiento de la hiperactividad del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal y a la alteración de su ritmicidad circadiana. En el síndrome de estrés postraumático (PTSD) existe una sobreactividad del sistema de retrocontrol que da lugar a hipocortisolémia relativa. ACTH: adrenocorticotrofina; CRH: hormona liberadora de corticotrofina; DEX: dexametasona.

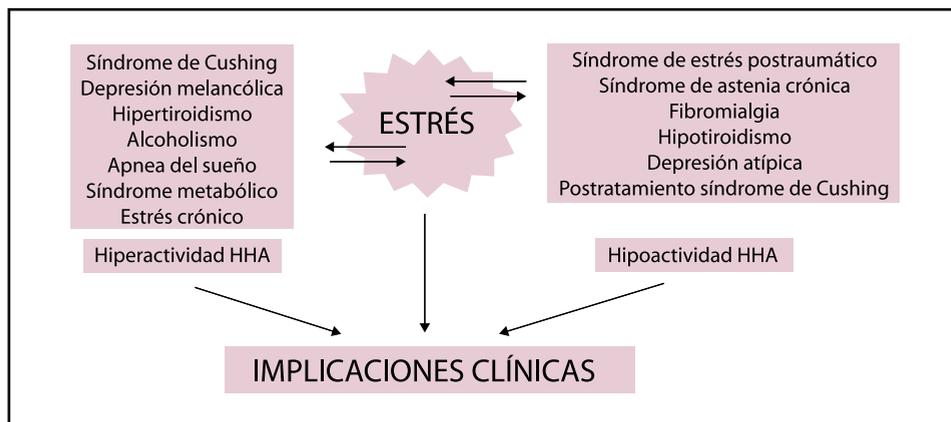


Figura 6. Algunas enfermedades cursan con alteraciones de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal tanto en un sentido como en otro. HHA: hipotálamo-hipófiso-adrenal.

ción, la actividad física regular y las medidas higiénico-dietéticas propias de un hábito de vida saludable. La posibilidad de contar con abordajes farmacológicos específicos a título individual –como los antagonistas de CRH, los moduladores de la síntesis y metabolismo del cortisol o los fármacos que facilitan la actividad gabaérgica en pacientes con hiperactividad HHA– debe explorarse más en profundidad. Similares comentarios pueden realizarse respecto al bloqueo adrenérgico. Para ello, es imprescindible tratar de homologar la sistemática de evaluación de la respuesta simpatoadrenal al estrés que permita llevar a cabo estudios evolutivos y conocer a fondo los mecanismos y vías que están implicados en la respuesta cortisólica y autonómica, a fin de diseñar individualmente las opciones terapéuticas más adecuadas orientadas a la prevención y al tratamiento integral de pacientes con riesgo cardiovascular aumentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. McEwen BS. Stressed or stress out: what is the difference? *J Psychiatry* 2005; 30: 315-8.
2. Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001; 22: 502-48.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 138: 32-3. / *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 230-1.
4. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher S, Reason J (eds.). *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: John Wiley, 1988: 629-49.
5. McEwen B. Protecting and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1988; 338: 171-9.
6. McEwen B. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000; 886: 172-89.
7. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 695-728.
8. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51 (Suppl 1): 5-10.
9. Llorente I, Sopena M, Salvador J. Neuroregulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. *Endocrinología* 1997; 44: 124-40.

10. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 151-80.
11. Habib KE, Weld KP, Rice KC, Pushkas J, Champoux M, Listwak S, et al. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6079-84.
12. Llorente I, Lizcano F, Álvarez R, Díez N, Sopena M, Gil MJ, Salvador J. Cholinergic modulation of spontaneous hypothalamic-pituitary-adrenal activity and its circadian variation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2902-07.
13. Giordano R, Bo M, Pellegrino M, Vezzari M, Baldi M, Picu A, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal hyperactivity in human aging is partially refractory to stimulation by mineralocorticoid receptor blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5656-62.
14. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome. *Nutrition and Metabolism* 2005; 2: 3
15. Wust S, Van Rosum EFC, Federenko IS, Koper JW, Kumsta R, Hellhammer DH. Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 565-73.
16. Vanitallie TB. Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002; 51 (Suppl 1): 40-5.
17. Kajantie E, Phillips DIW. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 151-78.
18. Singh A, Petrides JS, Gold PW, Chrousos GP, Deuster PA. Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1944-8.
19. Oswald LM, Mathena JR, Wand GS. Comparison of HPA axis hormonal responses to naloxone vs psychologically-induced stress. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 371-88.
20. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 450-60.
21. Van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 137-41.
22. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD Jr. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 2001; 22: 845-51.
23. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 101-12.
24. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes Res* 2002; 10: 1078-86.
25. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 1-10.
26. Vicennati V, Ceroni L, Gagliardi L, Gambineri A, Pasquali R. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis to high-protein/fat and high-carbohydrate meals in women with different obesity phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3984-8.
27. Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome. An interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634-6.
28. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.

29. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the metabolic syndrome. Nested case-control study. *Circulation* 2002; 106: 2659-65.
30. Lucini D, Di Fede G, Parati G, Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension* 2005; 46: 1201-6.
31. Matthews KA, Zhu S, Tucker DC, Whooley MA. Blood pressure reactivity to psychological stress and coronary calcification in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Hypertension* 2006; 47: 391-5.
32. Jennings JR, Kamarck TW, Everson-Rose SA, Kaplan GA, Manuck SB, Salonen JT. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are prospectively related to enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged finnish men. *Circulation* 2004; 110: 2198-203.
33. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-8.
34. Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central system serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 718-21.
35. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, Alberti KG. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997; 40: 1341-9.
36. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006; 332: 521-5.
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; on behalf of the INTERHEART Study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
38. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.
39. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66: 305-15.
40. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005; 118: 15S-22S.
41. Susce MT, Villanueva N, Díaz FJ, De León J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses: a cross sectional survey. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 167-73.
42. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martín A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 226: 137-41.
43. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosomat Med* 2002; 64: 274-7.
44. Williams R, Schneiderman N, Relman A, Angell M. Resolved: psychosocial interventions can improve clinical outcomes in organic disease--rebuttals and closing arguments. *Psychosom Med* 2002; 64: 564-7.
45. Bremner JD, Vythilingam M, Anderson G, Vermetten E, McGlashan T, Hening G, et al. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis over a 24-hour diurnal period and in response to neuroendocrine challenges in women with and without childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 710-8.

Capítulo 2

La personalidad como factor de riesgo

J.M. Castellano Vázquez, E. Nasarre Lorite

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, numerosos factores psicosociales se han asociado con la incidencia y progresión de la enfermedad coronaria. La mayoría de la investigación se ha centrado en los trastornos afectivos, emociones negativas y aislamiento social como posibles factores de riesgo coronario. Así, la depresión y la percepción subjetiva de falta de apoyo social a menudo se han considerado como los parámetros psicosociales que están más estrechamente ligados a la morbilidad y mortalidad coronarias.

Generalmente se asume que la depresión es *el* factor psicosocial que se debería tener en cuenta en el pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria, aun a riesgo de ignorar otras posibles variables psicosociales que son de igual importancia. Muchos estados afectivos negativos, aparte de la depresión (ansiedad, ira, hostilidad, cansancio vital)^(1,2), se han asociado con enfermedad cardiovascular. Además, la especificidad de la relación entre depresión clínica y enfermedad cardiovascular podría ser limitada. En el estudio de *Frasure-Smith* (uno de los más citados a favor de la hipótesis depresión-enfermedad cardiovascular), sólo 7 de cada 19 pacientes fallecidos por causas cardiológicas a los 18 meses de seguimiento habían sido clasificados de depresión clínica, lo que implica que un 63% de las muertes cardíacas no fueron diagnosticadas de depresión al comienzo del estudio⁽¹⁾. Los resultados de este estudio indicaron que la depresión clínica, en comparación con los síntomas depresivos declarados por el propio paciente, no mejoró la habilidad predictiva de los factores de riesgo clásicos.

Estas observaciones no refutan la noción de que la depresión clínica, al igual que los síntomas depresivos, son factores de riesgo importantes en la enfermedad coronaria.

Más bien, señalan la importancia de examinar múltiples factores psicosociales en la evaluación de individuos con riesgo de eventos coronarios. Además, existe la necesidad de documentar los determinantes de la depresión y del distrés psicosocial en pacientes con enfermedad coronaria. En poblaciones libres de enfermedad, la evidencia sugiere que caracteres estables de personalidad representan determinantes importantes de depresión, distrés psicológico, estrés vital, humor y bienestar. Las diferencias individuales de personalidad y de capacidad de reacción también se han asociado con distrés psicosocial en enfermedad coronaria⁽³⁾.

Así, además de estudiar los factores de riesgo psicológicos, existe la necesidad de adoptar un enfoque de personalidad para identificar qué pacientes coronarios tienen riesgo de sufrir eventos cardíacos relacionados con el estrés emocional. La evidencia disponible sugiere que los factores de riesgo psicosociales tienden a agruparse juntos, y que la agrupación de estos factores, a su vez, aumenta el riesgo cardiovascular de forma importante. Caracteres de personalidad amplios y estables podrían tener valor predictivo con relación al agrupamiento de factores de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria.

SUBTIPOS DE PERSONALIDAD

Un tipo de personalidad se refiere a un subgrupo de entidades cuyos miembros son más parecidos entre sí que a otros miembros de otro subgrupo de entidades. La delimitación de los subtipos de personalidad puede ayudar a identificar a grupos de pacientes que comparten características comunes en términos de pronóstico y tratamiento (**Tabla 1**). En otras palabras, la investigación debería de ir más allá de la pregunta tradicional de cómo características individuales afectan a la enfermedad, para responder a cómo la combinación de características determina la incidencia de la enfermedad.

En 1959, dos cardiólogos, *M. Friedman* y *R.H. Rosenman*, observaron cómo los factores de riesgo cardiovascular principales (hipertensión, tabaquismo y colesterol elevado) no podían por sí solos explicar el gran aumento de incidencia de enfermedad coronaria que ocurrió en el segundo tercio del siglo XX en áreas geográficas industrializadas. Tras encontrar un aumento del colesterol y de la coagulabilidad sanguínea en pacientes

Tabla 1. Tipos de personalidad que se han asociado con enfermedad cardiovascular y sus rasgos característicos

Patrón de personalidad tipo A	Patrón de personalidad tipo D
Ambición	Afectividad negativa
Agresividad	Ansiedad
Impaciencia	Melancolía
Hostilidad	Inhibición social
Ira	
Cinismo	
Estado de alerta	
Comunicación verbal rápida	
Competitividad	

expuestos a presiones agudas de trabajo, dieron nombre a un síndrome conductual descriptivo de pacientes de mediana edad con enfermedad⁽⁴⁾.

PATRÓN DE PERSONALIDAD TIPO A

Definición

El patrón de comportamiento tipo A se define como un complejo de acción-emoción alimentado por ciertos aspectos de la cultura occidental, la cual recompensa a aquellos individuos que son capaces de pensar, actuar, comunicar y, en general, de vivir más rápida y agresivamente que sus semejantes. El comportamiento de tipo A incluye impaciencia, ambición, agresividad, un cierto sentido de urgencia de tiempo, un arraigado afán de superación y un profundo deseo de reconocimiento.

Relación con la enfermedad cardiovascular

Estudios iniciales llevados a cabo en Europa y Estados Unidos aportaron evidencia a favor de la existencia de asociación entre personas clasificadas como tipo A y eventos cardíacos (**Tabla 2**). Uno de estos estudios pioneros fue el *Western Collaborative Group Study* (WCGS), en el cual se utilizó la entrevista estructurada (una forma de evaluación desarrollada por *Friedman* y *Rosenman* que mide la respuesta de un individuo ante situaciones de estrés, que incluye la frecuencia, la intensidad y el modo en el que un individuo expresa hostilidad o ira) para definir a los individuos tipo A. El estudio incluyó a 3.154 hombres de edades comprendidas entre 39 y 59 años que no presentaban signos de enfermedad cardiovascular. Tras 8,5 años de seguimiento, 257 individuos desarrollaron enfermedad cardiovascular. Ajustando por factores de riesgo cardiovascular

Tabla 2. Resumen de estudios poblacionales a favor y en contra de la asociación entre personalidad tipo A y enfermedad cardiovascular

Estudio	n	Resultado
WCGS	3.154	Seguimiento: 8,5 años 257 individuos con enfermedad cardiovascular Ajustando por factores de riesgo convencionales se observa que los sujetos tipo A presentan el doble de riesgo de sufrir angina/IAM
Framingham		La personalidad tipo A se establece como predictor independiente de riesgo cardiovascular
National Heart Blood and Lung Institute Review, 1981		La personalidad tipo A se asocia con riesgo aumentado de presentar enfermedad cardiovascular clínica
MRFIT	3.000	Seguimiento: 7 años No se encontró relación entre patrón de personalidad tipo A y enfermedad cardiovascular

IAM: infarto agudo de miocardio; MRFIT: *Multiple Risk Factor Intervention Trial*; WCGS: *Western Collaborative Group Study*.

tradicionales, los paciente clasificados como tipo A mostraban el doble de riesgo de presentar angina o infarto agudo de miocardio que los pacientes clasificados como personalidad tipo B (pacientes desmotivados)⁽⁵⁾.

En el famoso *estudio Framingham*, la escala Framingham tipo A se constituyó como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular y de infarto agudo de miocardio en hombres de mediana edad, así como de angina en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 64 años. La asociación se mantuvo en altos niveles de riesgo⁽⁶⁾.

En base a los estudios realizados hasta 1981, una revisión llevada a cabo por los *National Heart, Lung and Blood Institutes* afirmó que “la evidencia científica disponible demuestra que la personalidad tipo A (definida por la entrevista estructurada, la encuesta de actividad de Jenkins y la escala de actividad de Framingham) se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular clínica en trabajadores americanos de mediana edad”⁽⁷⁾.

A pesar de los resultados iniciales, la mayoría de los estudios en individuos de alto riesgo no han sido capaces de mantener la asociación entre personalidad tipo A y enfermedad cardiovascular. El *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* llevó a cabo un seguimiento de aproximadamente 3.000 individuos sanos durante 7 años. Los pacientes se clasificaron como riesgo de presentar enfermedad cardiovascular cuando mostraban por lo menos dos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión o hipercolesterolemia). Utilizaron la encuesta de actividad de Jenkins y la entrevista estructurada para valorar la presencia de personalidad tipo A, pero ninguno encontró relación con la presencia de enfermedad⁽⁸⁾.

Estudios de asociación entre personalidad tipo A y enfermedad coronaria concluyeron que la personalidad tipo A se comporta como factor de riesgo para la enfermedad coronaria en estudios poblacionales. Sin embargo, una vez que un individuo se posiciona en un alto riesgo de enfermedad coronaria, ya sea por la combinación de otros factores de riesgo o por eventos previos, la personalidad tipo A no se comporta como predictor de morbilidad o mortalidad.

En un intento de reconciliar los estudios positivos y negativos, varios investigadores comenzaron a considerar la **naturaleza multidimensional** de la personalidad tipo A. La especulación de que algunos aspectos de la personalidad tipo A podían ser patológicos y otros no, e incluso otros podrían llegar a ser protectores, estimularon la búsqueda del subcomponente “tóxico” de la personalidad tipo A. En el *WCGS* se reconocieron más de 40 subcomponentes diferentes de la personalidad tipo A. Comparando nuevos casos de enfermedad cardiovascular con los controles durante 4 años, la dimensión “ira/hostilidad” era la de mayor valor predictivo⁽⁹⁾.

Con estos hallazgos, se estableció un sistema de puntuación de componentes de la entrevista estructurada, y se delinearón dos componentes de la dimensión “ira/hostilidad”: “hostilidad potencial” e “ira interna”. La **hostilidad potencial** incluye la tendencia a reaccionar ante situaciones desagradables con respuestas que reflejan hostilidad, frustración, irritabilidad y disgusto. La **ira interna**, el segundo componente de la ira/hostilidad, es la incapacidad de expresar ira directamente contra un objeto. Varios estudios relacionaron la hostilidad potencial y la ira interna con la presencia angiográfica de lesiones coronarias, incluso en aquellos estudios que no habían encontrado relación previa con la personalidad tipo A de forma global. El *MRFIT* encontró que los dos componentes predecían la presencia de enfermedad cardiovascular, incluso cuando se controlaba por otros factores de riesgo.

Patogenia

Aunque el mecanismo concreto por el cual los componentes de la personalidad tipo A causan enfermedad cardiovascular todavía no se ha elucidado, hay cuatro mecanismos fisiológicos que se han considerado al definir la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular: aumento de secreción de catecolaminas y reactividad cardiovascular, exceso de testosterona, aumento en los niveles de corticosteroides y disminución del antagonismo parasimpático a la activación de la respuesta simpática.

Rosenman creía que la reactividad cardiovascular era el vínculo entre la personalidad tipo A y la enfermedad cardiovascular, pero se ha visto que es la frecuencia y no la magnitud de la reacción la que se relaciona con la enfermedad. Varios estudios indican que los individuos con personalidad tipo A reaccionan más a retos intelectuales o acoso interpersonal, mostrando elevaciones de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, catecolaminas y cortisol. Los individuos de tipo A presentan niveles más altos de testosterona que los clasificados como tipo B. La testosterona se ha implicado en aumento de agresividad en varones, reactividad cardíaca y valores más bajos de colesterol HDL. Asimismo, los niveles altos de testosterona se asocian con una mayor hostilidad y con el proceso aterogénico.

Los individuos de tipo A presentan disminución de la actividad vagal o en la respuesta parasimpática disponible para antagonizar los efectos de la activación simpática. Además, se han encontrado interacciones entre factores de personalidad y niveles totales de colesterol en relación con aumento de la reactividad física. Los individuos de tipo A con aumento de colesterol total tienen mayor tendencia a reaccionar, con aumentos de frecuencia cardíaca y de niveles de catecolaminas mientras realizan un test aritmético complejo. Una reacción similar se encuentra entre hostilidad y niveles de colesterol: factores comportamentales podrían exacerbar el riesgo de enfermedad coronaria, incrementando la actividad neuroendocrina.

De todos los factores de personalidad, la hostilidad es el que presenta mayor relación con la exacerbación de la reactividad, aunque no todos los estudios han mostrado resultados positivos. La relación entre medidas de hostilidad y reactividad, y estados de enfermedad está en parte mediada por factores demográficos y ocupacionales, de manera similar a la relación entre personalidad tipo A y enfermedad cardiovascular.

PATRÓN DE PERSONALIDAD TIPO D

Definición

Varios estudios han demostrado el papel de factores de riesgo psicosociales y comportamentales en la etiología y patogenia de la enfermedad cardiovascular. El patrón de personalidad mejor estudiado es el tipo A, que se caracteriza por ambición, agresividad, competitividad, impaciencia, tensión muscular, estado de alerta, comunicación verbal rápida, cinismo, hostilidad y un aumento de potencial para la ira. Recientemente, se ha delimitado un nuevo perfil de personalidad, el tipo D (de la palabra inglesa *distressed*, afligido o consternado). El subtipo de personalidad tipo D se caracteriza por la tendencia conjunta a experimentar emociones negativas e inhibir estas emociones, al tiempo que se evita el contacto social. En otras palabras, el individuo tipo D es ansioso, melancólico, pesimista y socialmente inepto, tiende a tener pocos lazos sociales y a sentirse incómodo ante personas extrañas.

Los individuos de tipo D puntúan alto en escalas de afectividad negativa e inhibición social. La **afectividad negativa** se define como la tendencia a experimentar emociones negativas, incluyendo ánimo deprimido, ansiedad, ira y sentimientos de hostilidad. Individuos que puntúan alto en afectividad negativa no sólo experimentan más sentimientos de disforia y tensión, sino que tienen una visión negativa de ellos mismos, refieren mayor número de síntomas somáticos y tienen un aumento de la atención hacia estímulos negativos. Como escribe *Denollet*⁽¹⁰⁾, “los individuos que puntúan alto en afectividad negativa escudriñan el mundo buscando signos de problemas inminentes”. La afectividad negativa se ha asociado a una mayor exposición hacia y una mayor reactividad ante eventos estresantes, así como a una mayor valoración negativa de estresores interpersonales. En mujeres con cáncer de mama, por ejemplo, la afectividad negativa se asocia a mayor sensibilidad a los efectos secundarios inducidos por el tratamiento y a una visión más derrotista cuando se comparan con otras pacientes de cáncer de mama. Asimismo, la evidencia sugiere que la afectividad negativa es un determinante importante del bienestar subjetivo y de angustia emocional en pacientes con enfermedad coronaria.

La **inhibición social** se define como la evitación de peligros potenciales en relaciones sociales, tales como la no aceptación de otros. Los individuos que puntúan alto en inhibición social están frecuentemente inhibidos, tensos, incómodos e inseguros en los encuentros sociales. Tanto la afectividad negativa como la inhibición social se asocian a la percepción de un entorno social poco favorable.

La personalidad tipo D se define como la interacción entre la afectividad negativa (la cual está emparentada con la neurosis) y la inhibición social. La inhibición social se comporta como un moderador: la prevalencia de eventos cardíacos en aquellos individuos que puntúan alto en afectividad negativa y bajo en inhibición social es menor que la de aquellos que puntúan alto en ambos componentes. O, dicho de otra forma, el concepto de tipo D sugiere que el modo en el que las personas se enfrentan a emociones negativas puede ser tan importante como el experimentar emociones negativas *per se*.

Tipo D y eventos cardíacos

La inhibición de emociones se ha asociado a mayor reactividad cardiovascular, menor capacidad de recuperación cardíaca, menor variabilidad de frecuencia cardíaca y, a largo plazo, aterosclerosis carotídea, incidencia de enfermedad coronaria y mortalidad cardíaca. En un grupo de pacientes sometidos a rehabilitación cardíaca, la tasa de muertes de causa cardíaca fue 4 veces mayor en aquellos pacientes que mostraban personalidad tipo D, aun cuando se ajustaba por otros factores de riesgo cardiovascular convencionales⁽¹¹⁾. Esta observación se validó más tarde en un grupo de 300 pacientes con enfermedad coronaria. El tipo D demostró ser un predictor independiente de mortalidad cardíaca e infarto de miocardio no mortal, así como de otras complicaciones cardiovasculares graves⁽¹²⁾. Por tanto, la personalidad tipo D es un factor de riesgo de una relevancia por lo menos equivalente a la de otros factores de riesgo cardiovascular “convencionales”.

Tipo D, estrés y cortisol

Los individuos tipo D tienden a experimentar emociones negativas tales como ansiedad, ira, sentimientos de hostilidad y ánimo depresivo. Al mismo tiempo, inhiben estas emocio-

nes y evitan el contacto social. Situaciones de miedo, ansiedad, desesperación y pérdida de control resultan en un aumento de secreción de cortisol. La relación entre afecto negativo y actividad de cortisol ha sido documentada en varios estudios usando estresores estructurados de laboratorio, tales como hablar en público, aritmética mental, y estimulación *aversiva*. En la literatura científica se ha relacionado con cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en pacientes deprimidos. Un estudio reciente documentó la relación entre afecto negativo, afecto positivo y cortisol en respuesta a estresores naturales⁽¹³⁾. El experimentar un estresor así como la anticipación al estresor se relacionaron con aumentos en los niveles de cortisol salivar. El afecto negativo se asoció con niveles más altos de cortisol, mientras que el afecto positivo se relacionó con niveles más bajos. Se sabe que el distrés, reflejado en los estados de ánimo de afecto negativo y agitación, se asoció con niveles más altos de cortisol. El estado de ánimo juega un papel mediador entre los episodios estresantes y la secreción de cortisol. La afectividad negativa no sólo se comporta como un factor de confusión, sino que se relaciona con niveles elevados de cortisol durante la actividad diaria habitual.

Hipercortisolemia y enfermedad

La depresión se comporta como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de enfermedad coronaria y osteoporosis, y afecta al pronóstico de estas y otras enfermedades⁽¹⁴⁾. Existe mucha evidencia de la asociación entre depresión e hipertensión, úlcera péptica y diabetes. El aumento de los niveles séricos de cortisol puede ser el factor mediador entre estas relaciones. El cortisol posee varias características que promueven la enfermedad cardiológica; por ejemplo, inhibe el eje gonadal y el de la hormona de crecimiento. La deficiencia de la hormona de crecimiento se asocia con un riesgo relativo aumentado para cardiopatía precoz en adultos⁽¹⁵⁾. El cortisol es, además, un potente estímulo para la grasa visceral. La inhibición de los ejes gonadal y de la hormona de crecimiento exacerba la acumulación de grasa visceral. El acúmulo excesivo de la grasa visceral da lugar a la dislipemia y, junto con la hipercortisolemia, a la resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y sus consecuencias. Mecanismos parecidos podrían aumentar la vulnerabilidad de los individuos con personalidad tipo D a enfermedades cardíacas y de otros tipos. El aumento de cortisol podría comportarse como un factor mediador en la asociación entre personalidad tipo D y el aumento de riesgo de enfermedad coronaria y, posiblemente, de otras patologías. Por supuesto, el cortisol no es el único mediador en esta relación. Un estudio reciente sugiere que la personalidad tipo D se asocia con niveles aumentados de factor de necrosis tumoral α y sus receptores solubles 1 y 2, los cuales se comportan como predictores de mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica⁽¹⁶⁾.

¿Es necesario tratar la personalidad tipo D?

Los pacientes con personalidad tipo D tienen mayor riesgo de desarrollar desórdenes psiquiátricos y otras enfermedades⁽¹⁷⁾. La personalidad tipo D se puede considerar como una condición psicopatológica que puede afectar a la salud o a la longevidad, y requiere tratamiento psicológico y farmacológico. La terapia cognitiva conductual, el aprendizaje de habilidades sociales, soporte emocional, psicoterapia interpersonal, varias formas de meditación, la hipnosis, el ejercicio físico, el *biofeedback*, y la respiración diafragmática reducen el estrés en los individuos con personalidad tipo D y mejoran su habilidad para socializarse. Por ejemplo, el practicar ejercicio físico de forma regular disminuye la ansiedad y la depresión, facilita

el manejo del estrés diario, proporciona un sueño más largo y reparador, y mejora el funcionamiento sexual, así como la tolerancia a la glucosa y los parámetros lipídicos. Los fármacos antidepresivos posiblemente sean beneficiosos en algunos individuos con personalidad tipo D. Se ha sugerido que el tratamiento con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina podría reducir la evitación al daño –la tendencia de responder intensamente a estímulos nocivos–, aumentar la seguridad en uno mismo y disminuir la hostilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frasure Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14: 388-98.
2. Fava M, Abraham M, Pava J, Shuster J, Rosenbaum JF. Cardiovascular risk factors in depression: the role of anxiety and anger. *Psychosomatics* 1996; 37: 31-7.
3. Denollet J, De Potter B. Coping subtypes for men with coronary heart disease: relationship to well-being, stress, and type A behaviour. *Psychol Med* 1992; 22: 667-84.
4. Rosenman RH, Friedman M. Neurogenic factors in pathogenesis of coronary heart disease. *Med Clin North Am* 1974; 58 (2): 269-79.
5. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins, CD, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease I. The Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of 8.5 years. *JAMA* 1975; 233: 872-7.
6. Haynes SG, Feinlib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 37-58.
7. The review panel on coronary-prone behavior and coronary heart disease. Coronary-prone behavior and coronary heart disease: a critical review. *Circulation* 1981; 63: 1199-215.
8. Shekelle RB, Hulley SB, Neaton JD, Billings JH, Borhani NO, Gerace TA, et al. The MRFIT behavior pattern study. II. Type A behavior and incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 559-70.
9. Matthews KA, Glass DC, Rosenman RH, Bortner RW. Competitive drive, pattern A, and coronary heart disease: a further analysis of some data from the Western Collaborative Group Study. *J Chron Dis* 1977; 30: 489-98.
10. Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res* 2000; 49: 255-66.
11. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 1996; 347: 417-21.
12. Denollet J, Pedersen SS, Vrints CJ, Conraads VM. Usefulness of type D personality in predicting five-year cardiac events above and beyond concurrent symptoms of stress in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 970-3.
13. Smyth J, Ockenfels MC, Porter L, Kirschbaum C, Hellhammer DH, Stone AA. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 353-70.
14. Brown E, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1-9.
15. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cardiovascular risk in aging and obesity: is there a role for GH? *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 759-67.
16. Denollet J, Conraads VM, Brutsaert DL, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ. Cytokines and immune activation in systolic heart failure: the role for Type D personality. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 304-9.
17. Habra ME, Linden W, Andersen JC, Weinberg J. Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. *J Psychosom Res* 2004; 57: 117-8.

Capítulo 3

Estrés y enfermedad cardiovascular

A. Martín Arnau, M. Rodríguez Mañero

INTRODUCCIÓN

La relación del estrés con la enfermedad cardiovascular ha suscitado interés creciente en las últimas décadas. Hay distintos factores de riesgo bien establecidos para la cardiopatía isquémica, como son el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, pero se ha visto que la relación entre estos factores y la enfermedad coronaria, y entre la gravedad de ésta y la aparición de síntomas, no es totalmente lineal⁽¹⁾. Por ello, se han estudiado otros determinantes, entre ellos los psicosociales. Además, se ha visto que la asociación entre estos factores de riesgo psicosociales y la cardiopatía isquémica se da principalmente en pacientes menores de 55 años, población laboralmente activa y con una importante carga social⁽²⁾. Entre los factores de riesgo psicosociales se encuentra el estrés, tema del presente capítulo.

ASPECTOS CONCEPTUALES

El problema de la definición

¿Qué es el estrés? Toda sobrecarga externa al organismo supone un estrés. Claro está que lo que para una persona puede ser “estresante” para otra puede suponer un reto y un estímulo. Por ello, no es sorprendente que la palabra “estrés” no sea del agrado de muchos estudiosos y que encuentren en el término “factores psicosociales” un concepto que se adapta más a lo que intentamos definir⁽³⁾. Sin embargo, aunque encontrar una definición para el estrés no es fácil, intuitivamente todos

entendemos a qué se refiere, por lo que será el vocablo que usaremos en este capítulo. Como tal consideraremos las respuestas orgánicas y psicológicas inadecuadas ante las sobrecargas externas procedentes del medio social, laboral y familiar y que repercuten desfavorablemente sobre aspectos hemodinámicos, bioquímicos y clínicos (que en este capítulo se referirán exclusivamente a las cardiopatías, singularmente la isquémica).

Componentes

Los factores psicosociales que promueven aterosclerosis y complicaciones aterotrombóticas pueden dividirse en dos grandes categorías⁽³⁾: a) **factores emocionales**, que incluyen desórdenes afectivos tales como la depresión grave, la ansiedad, la hostilidad y la ira; y b) **estresantes crónicos**, como escaso apoyo social, situación socioeconómica desfavorable, estrés laboral o marital y el estrés del cuidador. El que ha centrado los estudios en relación con la enfermedad cardiovascular, principalmente la cardiopatía isquémica, ha sido el estrés laboral, que se ha constituido en un nuevo y relevante factor de riesgo (**Figura 1**).

Se han propuesto dos **modelos teóricos** para caracterizar la relación entre el estrés laboral y la enfermedad coronaria. *Karasek* introdujo el modelo *job strain* (estrés en el trabajo)⁽⁴⁾, según el cual el mayor riesgo lo exhiben los individuos con altas demandas laborales y baja responsabilidad en cuanto a decisión. El segundo modelo es el *effort-reward balance* (desajuste esfuerzo-recompensa), caracterizado por mayor responsabilidad pero mal recompensada⁽⁵⁾.

Categorías temporales

Además, el estrés también se puede dividir en tres categorías en función de su aparición temporal y su relación con el desarrollo de síndromes coronarios⁽⁶⁾: crónico, episódico y agudo. El **estrés crónico** actuaría de manera prolongada a lo largo del tiempo promoviendo la progresión gradual de la enfermedad coronaria. Un ejemplo sería la hostilidad, que se relaciona con la gravedad de la cardiopatía isquémica. **Estrés episódico** se considera el que dura de varios meses a 2 años, con tendencia a recidivar. Sin embargo, no se relaciona con la gravedad de la enfermedad coronaria ni con la respuesta hemodinámica. El **estrés agudo** actúa como desencadenante de complicaciones aterotrombóticas en la primera hora tras el episodio, promoviendo respuestas fisiopatológicas rápidas en relación con alteraciones hemodinámicas, del sistema neuroendocrino y de la hemostasia.

La influencia patogénica de los factores de riesgo psicosociales crónicos y episódicos es similar a la de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Sin embargo, la de los agudos es menos potente.

Respuesta individual

Las respuestas exhibidas por los individuos ante los estímulos estresantes pueden clasificarse en cuatro tipos⁽⁷⁾. La **reacción de vigilancia** da lugar a inmovilidad en posición de alerta; es la reacción típica frente a un ruido o situación inesperados. La

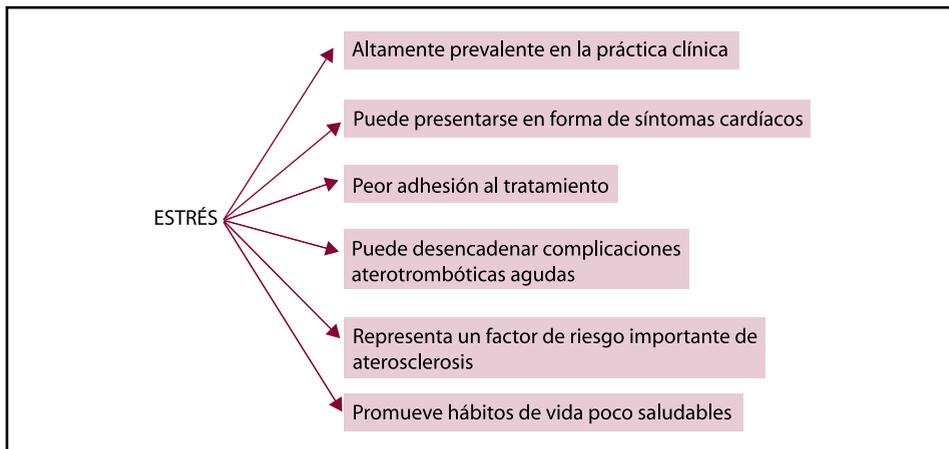


Figura 1. El estrés como factor de riesgo cardiovascular.

reacción de defensa se induce en situaciones como el cálculo mental y se da frecuentemente en las actividades de la vida laboral. Se debe a la activación del sistema simpático, que lleva al aumento del gasto cardíaco, favoreciendo el aporte sanguíneo al músculo esquelético, al corazón y al cerebro. Como consecuencia de todo ello, aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La **reacción inhibitoria** aparece especialmente cuando “no hay salida” a la situación. Se responde con una pérdida del tono muscular, bradicardia vagal e hipotensión. Finalmente, la **reacción de derrota** se da con la sensación de pérdida de control. Es frecuente en las personas de los niveles socioeconómicos bajos y con escaso soporte social. Fisiopatológicamente se relaciona con la supresión de la hormona de crecimiento y de hormonas sexuales. De estos cuatro patrones de respuesta al estrés, la reacción de defensa y la de derrota son los más relacionados con las alteraciones cardiológicas.

ESTRÉS Y FACTORES DE RIESGO

Hipertensión arterial

Los factores psicosociales juegan un papel importante en el control de la **presión arterial**. No obstante, es cuestionable considerarlos como causa primaria de la hipertensión arterial; más bien desempeñarían un papel modificador o amplificador. Son conocidos los hallazgos en la década de 1970 de niveles más altos de presión arterial en grupos pertenecientes a vecindarios especialmente problemáticos. En cuanto al estrés laboral y su relación con la hipertensión arterial, son anecdóticas las observaciones llevadas a cabo en un grupo de monjas de Italia en comparación con un grupo de control de similares edad y presión arterial basal⁽⁸⁾. Después de 30 años de enclaustramiento, las religiosas no mostraban el incremento típico de la presión arterial que tiene lugar al avanzar la edad, siendo sus cifras en promedio 30 mmHg más bajas que en el grupo de control de mujeres que vivían en sus hogares. Como confirmación del papel del estrés, la excreción renal de catecolaminas fue inferior en las monjas que en las mujeres seculares de control.

Los varones con mayor tensión laboral tienen prevalencia e incidencia de hipertensión arterial más altas. Sin embargo, el estrés crónico necesita de otros factores etiológicos, como factores genéticos, la dieta o la enfermedad renal, para causar hipertensión arterial mantenida. Estudios recientes demuestran que el estrés mental resulta en anomalías de la contractilidad cardíaca, estudiada mediante ecocardiograma o gammagrafía de esfuerzo, en el 30-70% de los pacientes con cardiopatía isquémica conocida⁽¹⁾. La presión arterial a la que esto ocurre es similar a la de la isquemia inducida por ejercicio, pero la frecuencia cardíaca es menor, lo que apunta hacia la alteración de la oferta de oxígeno al miocardio.

Por su parte, la **hipertensión lábil** responde exageradamente a factores estresantes; de hecho, la respuesta tensional exagerada al estrés se ha considerado como factor de riesgo cardiovascular⁽⁹⁾. Las respuestas al estrés mental exageradas en función de la raza o en procesos patológicos que provocan disfunción endotelial (diabetes mellitus, resistencia insulínica) se deben al aumento de la resistencia vascular sistémica⁽¹⁰⁾. Este aumento parece que puede atenuarse con tratamiento con estatinas⁽¹¹⁾.

Estilo de vida

El estrés crónico puede contribuir a la enfermedad coronaria de manera directa, por medio de mecanismos fisiopatológicos que más adelante analizaremos (como son la activación del sistema neuroendocrino y simpático), o de manera indirecta promoviendo estilos de vida no saludables: tabaquismo, sedentarismo o dieta inadecuada. De ahí que intervenga tanto en las fases iniciales de la aterosclerosis (lesiones tipo I y II) por su asociación a los factores de riesgo cardiovascular clásicos y sus consecuencias fisiopatológicas (aumento de la presión arterial y depósito de lípidos en la pared arterial como consecuencia de la descarga catecolaminérgica) como en las avanzadas (lesiones de tipo III). Además, los factores psicosociales tienden a agruparse, por lo que ejercen un efecto multiplicativo que da como resultado un riesgo cardiovascular mucho mayor que la suma del efecto de cada uno de sus componentes.

Cabe destacar también que los factores de riesgo psicosociales son altamente prevalentes en cardiopatas y que pueden afectar a la adhesión al tratamiento de su cardiopatía, empeorando el pronóstico⁽³⁾.

Un posible efecto favorable del estrés agudo en los pacientes cardiopatas sería el caso de los afectos de estrés crónico que, a raíz de una situación estresante aguda (como puede ser un divorcio, despido laboral, fallecimiento familiar u otros) sufren una complicación aterotrombótica aguda y a partir de entonces se replantean su actitud ante la vida, con nuevas y mejores actitudes y hábitos de vida. Esta situación, por desgracia, no es excesivamente frecuente.

Síndrome metabólico

Se ha descrito el papel del estrés como *primum movens* en la cascada de efectos neuroendocrinos que llevan al desarrollo de la distribución anómala del tejido adiposo y la inevitable resistencia insulínica e hiperinsulinemia secundarias, desembocando en la acumulación de factores de riesgo cardiovascular que conocemos como *síndrome metabólico*⁽¹²⁾. De este modo, los sujetos expuestos a estrés laboral duplican el riesgo de desarrollar síndrome metabólico respecto a los controles⁽¹³⁾. En la **Figura 2**

se presenta un esquema de los mecanismos subyacentes a la inducción de síndrome metabólico relacionado con el estrés⁽¹⁴⁾.

ESTRÉS Y ENFERMEDADES CARDÍACAS

Estrés crónico

La ansiedad guarda una relación directa y relacionada con su intensidad con la **muer-te súbita**, aunque no se ha observado relación tan clara con el **infarto de miocardio**⁽¹⁵⁾.

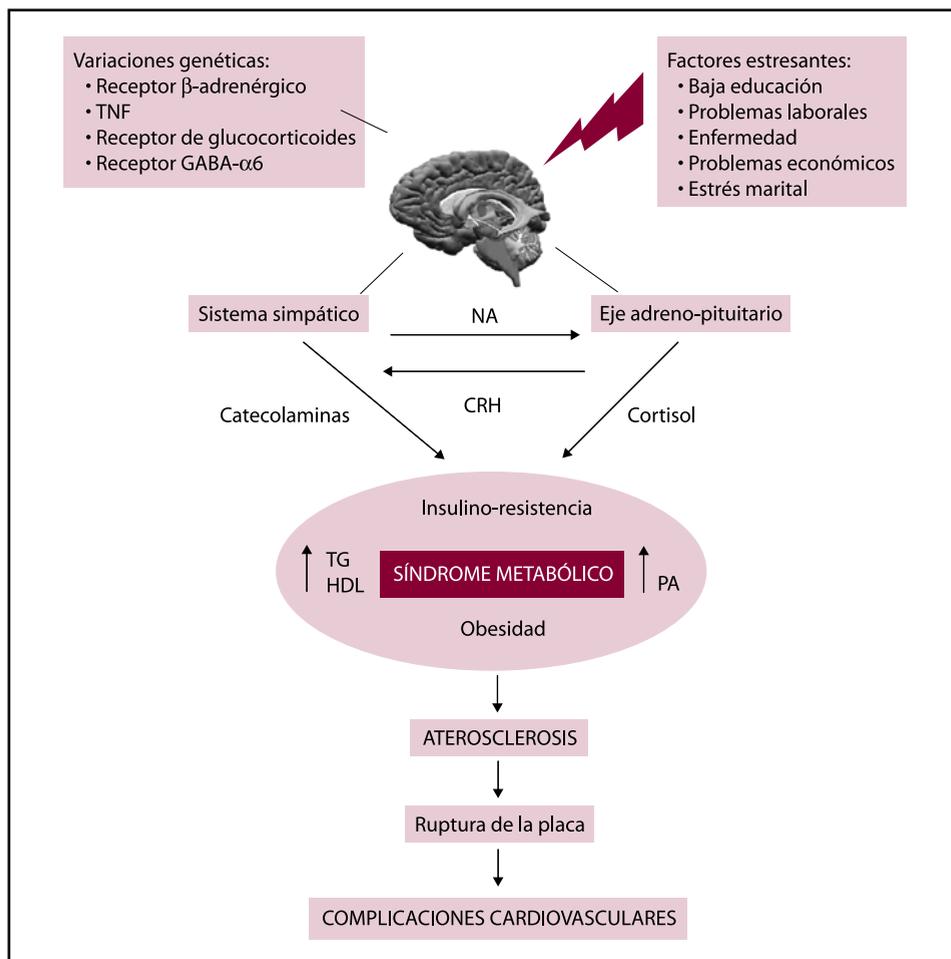


Figura 2. El incremento crónico de catecolaminas (NA: noradrenalina) y cortisol (CRH: hormona liberadora de cortisol) induce un estado de resistencia a la insulina, obesidad visceral, altos niveles de triglicéridos (TG) y bajos de lipoproteínas de densidad baja (HDL), así como aumento de la presión arterial (PA), con el consiguiente incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Variaciones genéticas y factores externos pueden influir en el desarrollo de la aterosclerosis a múltiples niveles: obesidad visceral, alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa, y disfunción endotelial. Fuente (adaptado): R. Rosmond⁽¹⁴⁾. GABA: ácido γ-aminobutírico; TNF: factor de necrosis tumoral.

En cuanto a la hostilidad, existen datos positivos y negativos; se ha observado que personas con personalidad de tipo A tienen mayores índices de **restenosis** tras una angioplastia, así como mayor grado de isquemia inducible y de **progresión de la aterosclerosis** carotídea. Los estudios relacionan sobre todo la personalidad de tipo A y la hostilidad con la aparición del primer infarto de miocardio, aunque no de forma tan directa con las complicaciones posteriores.

En relación con los estresantes crónicos, como son el estrés laboral, el estatus socioeconómico bajo o el estrés marital, también se ha observado correspondencia con las complicaciones aterotrombóticas. El **estrés laboral** es el principal factor de riesgo de complicaciones agudas. La alta demanda en el trabajo asociada a la escasa recompensa laboral predice las complicaciones coronarias y se correlaciona con la progresión de la aterosclerosis carotídea subclínica. El **estatus socioeconómico** bajo tiene una relación inversa con las complicaciones cardíacas; además, en este grupo poblacional hay una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y hábitos de vida poco saludables, así como menor accesibilidad a la atención médica. En el caso de las **mujeres**, las que han padecido infarto de miocardio previo y tienen grados importantes de estrés marital experimentan mayor número de complicaciones coronarias y muestran mayor velocidad de progresión de la aterosclerosis subclínica⁽¹⁶⁾.

También se ha relacionado el estrés con la aparición o el empeoramiento de la **insuficiencia cardíaca crónica**, aunque el mecanismo no está claro. Pudiera estar en relación con el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, resultando en isquemia miocárdica. Por otro lado, se ha sugerido que la función del ventrículo izquierdo podría empeorar durante el estrés psicológico.

Estrés agudo

Los efectos del estrés agudo sobre el corazón están bien documentados en muchos estudios epidemiológicos, que lo relacionan con la **muerte súbita**, con las complicaciones agudas tras un **infarto de miocardio** y con la propia incidencia de éste. En el estudio *MILIS*, por ejemplo, el 48% de los 849 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) incluidos describieron uno o más posibles desencadenantes psicológicos previos al infarto, siendo el estrés emocional el desencadenante más frecuente (en el 14% de los casos)⁽¹⁷⁾. No obstante, tras el primer mes del episodio agudo (como son los conflictos armados, grandes catástrofes naturales o la muerte de un ser querido)⁽¹⁸⁾ las tasas de mortalidad se igualan a las de la población general. También se ha demostrado la inducción de **arritmias ventriculares** con el estrés agudo en un elegante estudio que analiza la información registrada en las memorias electrónicas de los desfibriladores automáticos que portaban pacientes que vivían cerca y lejos del *World Trade Center* en los días siguientes a los ataques terroristas de septiembre de 2001⁽¹⁹⁾.

Los estresantes agudos recientemente se han asociado con una nueva entidad, el **síndrome tako-tsubo** (también llamado “miocardiopatía por estrés” o “discinesia apical transitoria de estrés”), descrito en 2001 a raíz de un análisis retrospectivo de 88 pacientes, casi en su totalidad mujeres, con un síndrome caracterizado por dolor torácico típico, alteraciones electrocardiográficas inicialmente idénticas a las del IAM clásico, con escasa elevación enzimática, coronarias normales y una característica discinesia apical del ventrículo izquierdo, con rápida normalización posterior. Este

síndrome se relaciona con un estrés agudo y podría estar en relación con una descarga masiva de catecolaminas, aunque su fisiopatología no está aún del todo clara⁽²⁰⁾.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Respuesta neuroendocrina

Las alteraciones emocionales y el estrés crónico tienen una profunda influencia sobre el sistema nervioso central, cuyos efectos principales son el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. La estimulación crónica induce una amplia variedad de respuestas fisiopatológicas (**Figura 3**)⁽³⁾.

Isquemia miocárdica

Además de los clásicos efectos antes mencionados, el estrés provoca isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria a través de varios mecanismos. Los pacientes con enfermedad coronaria a menudo exhiben una respuesta exagerada al estrés, caracterizada por una anormal producción de catecolaminas, lo cual puede resultar en aumento de las demandas de oxígeno por el miocardio debido a elevaciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial⁽²¹⁾.

Los aumentos de la frecuencia cardíaca son generalmente mínimos durante las pruebas de inducción de estrés mental; por el contrario, la presión arterial tiende a elevarse a niveles similares a los experimentados con el ejercicio. Por tanto, el doble producto para la inducción de isquemia es considerablemente más bajo en las pruebas de estrés mental en comparación con la prueba de esfuerzo clásica. Una posible explicación, propuesta por *Rozanski et al.*, es que el estrés mental supone una sobrecarga repentina sin período de calentamiento⁽³⁾. Normalmente, los mayores cambios hemodinámicos se observan cerca del comienzo del estrés mental, resultando en isquemia temprana.

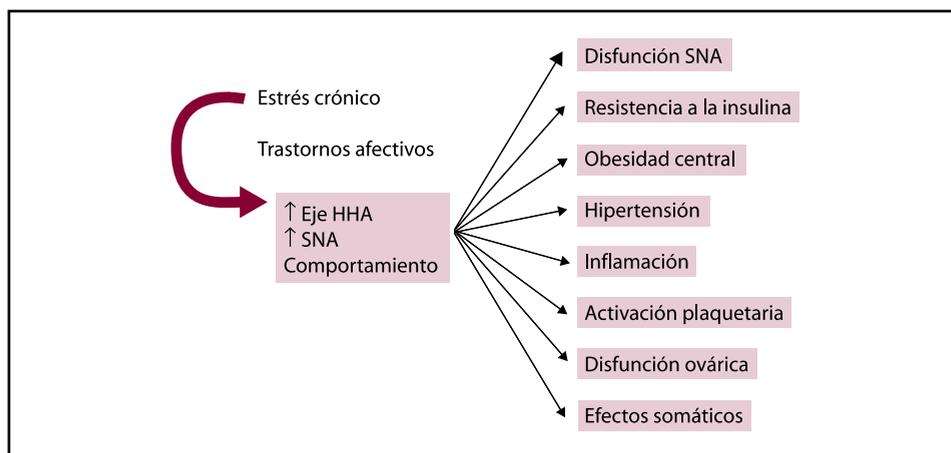


Figura 3. Relaciones entre el estrés y la respuesta neurohormonal. Fuente (adaptado): A. Rozanski⁽³⁾. HHA: eje hipotálamo-hipófiso-adrenal; SNA: sistema nervioso autónomo.

Algunos estudios también han encontrado anomalías de la microcirculación coronaria durante el estrés mental⁽²²⁾. Se ha demostrado escaso aumento del flujo miocárdico durante pruebas de sobrecarga intelectual en regiones miocárdicas sin estenosis coronarias significativas. Parece que cortos períodos de estrés mental podrían causar episodios transitorios (de hasta 4 horas) de disfunción endotelial, incluso en individuos sanos⁽²³⁾. Estudios en animales han mostrado que un conflicto social crónico incrementa la lesión endotelial debida a menor biodisponibilidad de óxido nítrico en las arterias coronarias.

Otros factores de riesgo que pueden contribuir a la enfermedad coronaria en las exposiciones estresantes agudas son los incrementos de ciertas citoquinas (interleuquinas 1B y 2B e ICAM-1). Finalmente, hay claras alteraciones de la coagulación sanguínea, incluyendo aumento de la agregabilidad plaquetaria y alteración en el sistema fibrinolítico (posiblemente como consecuencia del aumento del inhibidor tisular del activador del plasminógeno) en individuos sometidos a estrés crónico⁽²¹⁾. Además, el estrés crónico podría alterar la respuesta inmunológica actuando a nivel del proceso de maduración de las células T.

ALGUNAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Planteamiento general

Si el estrés representa un factor de riesgo cardíaco importante, debe esperarse que su tratamiento disminuya la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. En consecuencia, el primer paso de su prevención justamente radica en que los médicos al cargo de las mismas sean conscientes de la importancia de tal factor. Los médicos involucrados directamente en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (generalistas o cardiólogos) pueden aumentar la detección de factores de riesgo psicosociales y mejorar su manejo buscándolos de manera sistemática y derivando a los pacientes al especialista en caso necesario. No cabe duda de que en los casos graves debe recurrirse al especialista, pero muchos otros pueden ser manejados por los citados profesionales, para lo cual se requieren dos condiciones: que den la importancia que tiene a este factor y que tengan el tiempo suficiente para dedicarse a indagar sobre su presencia y aconsejar sobre su mitigación.

Dado que los estados de estrés frecuentemente se identifican en la actividad clínica diaria y, como ya vimos, son altamente prevalentes en pacientes cardiopatas, la adopción de estrategias encaminadas al tratamiento del estrés mental contribuirá al éxito del control de otros factores de riesgo, singularmente la hipertensión arterial⁽²⁴⁾. Ya comienzan a aparecer directrices y artículos de opinión sobre el tratamiento de la cardiopatía isquémica que tienen en cuenta los aspectos psicopatológicos y su manejo⁽²⁵⁾.

Ejercicio

El ejercicio físico mejora los factores de riesgo psicosociales, incluyendo el estrés⁽²⁶⁾. Además, se ha visto que el ejercicio regular disminuye la reactividad de la presión arterial, probablemente debido a la mejora de la sensibilidad de los barorreceptores, mejora la función endotelial y proporciona una sensación no desdeñable de autocontrol.

Por lo tanto, el ejercicio regular (además del obvio ajuste de las causas ambientales de estrés) supone la actuación sobre el de estilo de vida más influyente sobre la mejora del estrés crónico.

Terapia psicofarmacológica

El impacto de la terapia psicofarmacológica en las cardiopatías representa un área con interés creciente para los médicos al cargo de las mismas. Un estudio inicial, el *SADHEART*⁽²⁷⁾, demostró que la sertralina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, puede prescribirse confiablemente en pacientes con depresión (un estado en ocasiones derivado del estrés psicológico) y con cardiopatía isquémica conocida. Los **tratamientos psicosociales** dan como resultado una mayor disminución del estrés, además de la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la hipercolesterolemia. Ciertas benzodiazepinas han mostrado reducir los niveles de catecolaminas circulantes y, en estudios preliminares, se ha demostrado que reducen las respuestas de la presión arterial y el cortisol al estrés mental en varones con conducta de tipo A. Las **técnicas de relajación** y meditación disminuyen la presión arterial, reduciendo las resistencias vasculares periféricas y la vasoconstricción. Sin embargo, su efecto no es mantenido a lo largo del tiempo y sólo se observa con claridad cuando se asocian a tratamiento farmacológico, pero no si se aplican aisladamente.

Tratamientos cardioactivos

Se ha visto que el tratamiento con **estatinas** disminuye los niveles de proteína C reactiva elevados en casos de depresión. Además de disminuir la reactividad de la presión arterial ante factores psicosociales estresantes, es probable que la mejora de la biodisponibilidad del óxido nítrico sea el mecanismo subyacente del efecto beneficioso de estos fármacos sobre la reactividad vascular exagerada^(11,28).

Los **betabloqueantes** pueden jugar un papel relevante en este aspecto⁽²⁹⁾. Si las catecolaminas median los efectos hemodinámicos, inflamatorios y neurohormonales del estrés, es lógico que su control mediante este grupo de fármacos haya demostrado reducciones significativas de los parámetros de función simpática⁽²⁹⁾, de las arritmias ventriculares⁽³⁰⁾ y de complicaciones clínicas. Por lo tanto, los betabloqueantes están indicados en el paciente cardiópata con estrés crónico, y también para mitigar las respuestas orgánicas ante factores estresantes agudos previsibles. La supuesta contraindicación en pacientes con depresión no es tan rotunda como muchos creen (*ver Capítulo 6*).

CONCLUSIONES

Profundizar en la importancia del estrés como un factor de riesgo cardiovascular altamente prevalente y como un elemento más a tener en cuenta a la hora de plantear el tratamiento de un paciente es un ejercicio que interesa a cardiólogos, generalistas y al resto de profesionales que atienden a pacientes con enfermedades cardiovasculares. Su papel etiológico como desencadenante de complicaciones cardiovasculares agudas (IAM, muerte súbita, discinesia apical transitoria, arritmias)

es bien conocido, pero también representa un factor crucial en cuanto a su implicación en la hipertensión arterial y el síndrome metabólico. Su importancia radica no sólo en identificarlo, sino también tratarlo, sea con medidas conductuales, con ejercicio físico o aplicando juiciosamente los fármacos que han demostrado mejorarlo (betabloqueantes, como principales representantes del grupo de fármacos cardioactivos, psicotrópicos y otros). Con todo ello, el planteamiento preventivo y terapéutico del paciente podrá hacerse desde una perspectiva más global y posiblemente más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kop WJ. Acute and chronic psychological risk factors for coronary syndromes: moderating effects of coronary artery disease severity. *J Psychosom Res* 1997; 43: 167-81.
2. Stansfeld SA, Fuhrer R, Shipley MJ, Marmot MG. Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 248-55.
3. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
4. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessment of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol* 1998; 3: 322-55.
5. Kouvonen A, Kivimaki M, Virtanen M, Heponiemi T, Elovainio M, Pentti J, et al. Effort-reward imbalance at work and the co-occurrence of lifestyle risk factors: cross-sectional survey in a sample of 36,127 public sector employees. *BMC Public Health* 2006; 6: 24.
6. Vale S. Psychosocial stress and cardiovascular diseases. *Postgrad Med J* 2005; 81: 429-35.
7. Salvador A. Coping with competitive situations in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 195-205.
8. Timio M, Lippi G, Venanzi S, Gentili S, Quintaliani G, Verdura C, et al. Blood pressure trend and cardiovascular events in nuns in a secluded order: a 30-year follow-up study. *Blood Press* 1997; 6: 81-7.
9. Williams RB. Blood pressure reactivity to psychological stress: a new risk factor for coronary disease? *Hypertension* 2005; 47: 329-30.
10. Krantz DS, Sheps DS, Carney RM, Natelson BH. Effects of mental stress in patients with coronary artery disease: evidence and clinical implications. *JAMA* 2000; 283: 1800-2.
11. Sung BH, Izzo JL, Wilson MF. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens* 1997; 10: 592-9.
12. Serrano M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 768-71.
13. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006; 332: 521-5.
14. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 1-10.
15. Kloner RA. Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 285-300.
16. Ferketich AK, Binckley PF. Psychological distress and cardiovascular disease: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Eur Heart J* 2005; 26: 1923-9.

17. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am J Cardiol* 1990; 66: 22-7.
18. Feng J, Lenihan DJ, Johnson MM, Karri V, Reddy CV. Cardiac sequelae in Brooklyn after the September 11 terrorist attacks. *Clin Cardiol* 2006; 29: 13-7.
19. Shedd OL, Sears SF, Harvill JL, Arshad A, Conti JB, Steinberg JS, et al. The World Trade Center attack: increased frequency of defibrillator shocks for ventricular arrhythmias in patients living remotely from New York City. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1265-7.
20. Grawe H, Katoh M, Kuhl HP. Stress cardiomyopathy mimicking acute coronary syndrome: case presentation and review of the literature. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 179-85.
21. Strike PC, Magid K, Whetehead DL, Brydon L, Bhattacharyya MR, Steptoe A. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4322-7.
22. Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, Goldstein DS, Cannon RO. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 76: 125-30.
23. Das S, O'Keefe JH. Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 111-8.
24. Izzo JL, Black HR (eds.). *Hypertension primer: the essentials of high blood pressure*, 2nd ed. Dallas: American Heart Association, 1999.
25. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006; 367: 69-78.
26. Lavie CJ, Milani RV. Prevalence of hostility in young coronary artery disease patients and effects of cardiac rehabilitation and exercise training. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 335-42.
27. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al, for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
28. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2: 73-86.
29. Van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 137-41.
30. Culic V, Eterovic D, Miric D, Giunio L, Lukin A, Fabijanic D. Triggering of ventricular tachycardia by meteorologic and emotional stress: protective effect of beta-blockers and anxiolytics in men and elderly. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1047-58.

Capítulo 4

Comportamientos patológicos y cardiopatías

J.M. Castellano Vázquez, J. Moreno Arribas

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria continúa siendo la primera causa de muerte en países civilizados. Cerca de 17 millones de personas mueren por enfermedades cardiovasculares cada año, lo cual supone casi una tercera parte de todas las muertes. En el año 2020 se estima que las enfermedades cardiovasculares sean la primera causa de muerte y discapacidad, con una proyección de número de defunciones de 20 millones al año y de 24 millones al año en el año 2030⁽¹⁾. En los últimos años se han logrado grandes avances tecnológicos y genéticos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Estos esfuerzos se han dirigido hacia los procesos moleculares que llevan a la formación de la placa aterosclerótica y a su ruptura. Sin embargo, no afrontan varias de las raíces etiológicas de la enfermedad coronaria. Además, no existe evidencia de que la incidencia de nuevos casos de enfermedad cardiovascular haya disminuido; es más, para la etnia afroamericana, por ejemplo, de hecho está aumentando^(2,3). Así, la reducción de morbilidad se produce exclusivamente a expensas del tratamiento una vez que la enfermedad está clínicamente manifiesta.

CARDIOLOGÍA CONDUCTUAL

La cardiología conductual representa una visión multidisciplinar que integra aspectos comportamentales, psicosociales y biomédicos encargados de prevenir, diagnosticar, tratar y rehabilitar la enfermedad cardíaca y la patología vascular. Esta nueva disciplina de

la cardiología considera que la enfermedad coronaria no es inevitable, pero sí prevenible. De acuerdo con esta visión de la cardiología, las causas de la enfermedad coronaria no se encontrarían tanto en el corazón, sino en el cerebro o, más específicamente, en la mente.

Existen dos modos generales mediante los cuales la mente influye sobre el corazón. El primero es a través de los **estilos de vida** que adoptamos, y el segundo es a través de los efectos de los **estresores psicosociales** y la forma en la cual reaccionamos ante ellos. La cardiología conductual une estos dos procesos, no sólo en la forma en la que interaccionan para causar enfermedad cardíaca, sino en términos de cómo pueden ser alterados para modificar el curso de la enfermedad una vez presente (**Figura 1**).

La cardiología conductual se diferencia de la mejor conocida cardiología preventiva en que adopta un enfoque más amplio e integrador. La cardiología preventiva se concentra en factores de riesgo tradicionales tales como tabaco y colesterol, y no presta demasiada atención a factores de riesgo psicológicos (tales como la ira o la hostilidad) o a técnicas para tratar la enfermedad (tales como el manejo del estrés). Otra área relacionada, la medicina psicosomática, cubre el papel de factores psicológicos en el desarrollo de la enfermedad física, pero ignora los estilos de vida o el tratamiento. Así, la cardiología conductual se erige como integradora de áreas pertenecientes tanto a la cardiología preventiva como a la medicina psicosomática.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El aumento del conocimiento de la población general acerca de los factores de riesgo que causan la enfermedad cardíaca ha acarreado una disminución de la tasa de mortalidad. Los factores de riesgo más importantes para la aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica –niveles de colesterol, tabaquismo e hipertensión arterial– están en relación con la forma bajo la cual elegimos vivir. El **tabaquismo** es, por supuesto, puramente conductual en su origen, aunque varios procesos psicosociales ayudan a establecer la adicción. Los niveles de **colesterol** y la **hipertensión arterial** están influenciados por lo que comemos y por cuánto ejercicio físico practicamos. Otros tales como la ira, el estrés y la hostilidad son factores de riesgo potencialmente modificables. Factores de riesgo no modificables incluyen el sexo masculino, la edad y la carga genética, representada en la historia familiar de enfermedad cardiovascular. La educación de la población acerca de factores de riesgo cardiovascular, la evaluación regular y la modificación de estilos de vida pueden reducir significativamente el riesgo individual de sufrir un evento cardíaco, aun cuando existen factores de riesgo no modificables.

Algunos de los **factores psicosociales** que se han implicado en el desarrollo de la enfermedad coronaria incluyen estrés ocupacional, ansiedad, aislamiento social, hostilidad, ira, y patrón de personalidad tipo A. Claramente existe solapamiento entre algunos de estos estresores, cada uno de los cuales puede afectar negativamente al corazón por separado. El estilo de vida y los estresores psicosociales pueden ser modificados con tratamiento conductual, en el cual el paciente y el médico trabajan juntos.

Estrés

La mente causa enfermedad coronaria, a través de los efectos del estrés y de la manera en la cual el cuerpo se reajusta. El estrés psicológico es percibido por el indi-

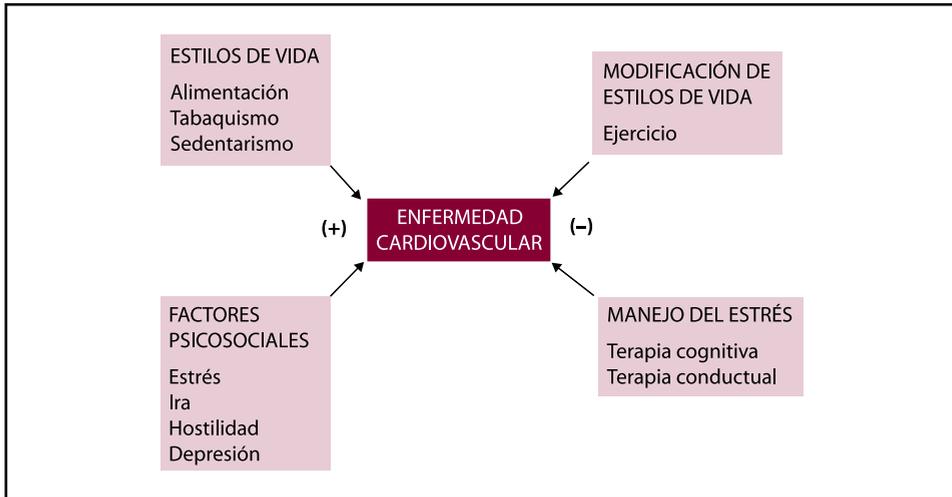


Figura 1. Modos en los que estilos de vida y factores psicosociales pueden afectar al desarrollo de enfermedad cardiovascular y cómo pueden ser modificados.

viduo como una señal de amenaza al bienestar. El estrés es el resultado final de la interacción entre el individuo y la fuente del estrés. Así pues, los efectos del estrés no sólo dependen de cómo una persona lo percibe, sino de la manera en la cual responde al estrés. Se han propuesto como posibles factores de riesgo de enfermedad cardiovascular una gran variedad de manifestaciones de estrés crónico, como depresión, ira/hostilidad, patrón de personalidad tipo A y ansiedad.

En una encuesta realizada en Canadá en la que se preguntaba acerca del conocimiento de causas de enfermedad cardiovascular, el estrés aparecía por encima de la hipertensión arterial o hiperlipidemia. Aun así, la investigación científica del estrés ha sido problemática, en parte, por problemas de definición. El estrés es esencialmente un fenómeno subjetivo: algunas situaciones son claramente estresantes (terremotos, atentados terroristas...), otras, tales como hablar en público, pueden ser estresantes para algunos y no para otros. Para la persona de a pie, la percepción del estrés está relacionada con el trabajo, la familia, el aislamiento social y la aparición de eventos vitales agudos o crónicos.

Estrés laboral

El estrés laboral, que se puede definir como la percepción de bajo control sobre el propio entorno, acompañado de una demanda laboral importante, ha sido un predictor fiable y consistente de hipertensión y de aterosclerosis carotídea⁽⁴⁾, así como de eventos cardíacos y muerte. De los dos componentes del estrés laboral, demanda y control, este último parece ser más importante, ya que el bajo control laboral, por sí mismo, se comporta como predictor de futuros eventos cardíacos.

Aislamiento social

La falta de amigos, familia o confidentes, así como la percepción de falta de soporte social, se ha relacionado consistentemente con un riesgo aumentado de infarto agudo de

miocardio (IAM) y muerte. Según *Rozanski et al.*⁽⁵⁾, los riesgos relativos de 15 estudios recientes indican un aumento de riesgo de muerte en pacientes con enfermedad cardiovascular 3 veces mayor en pacientes que están socialmente aislados o perciben bajo soporte social.

Depresión

Los síntomas depresivos y los desórdenes depresivos predicen la recurrencia de eventos cardíacos y la mortalidad en pacientes cardíacos, con un riesgo relativo de 2,6-7,8^(6,7). Estos valores de riesgo se mantienen incluso después de ajustar por todos los demás predictores conocidos de recurrencia de infarto de miocardio. Además, se ha visto que estos síntomas depresivos predicen la recurrencia de infarto de miocardio en una manera dosis-dependiente. Así pues, existe evidencia de que el paciente cardíaco depresivo se encuentra con un riesgo sustancialmente más alto de presentar un futuro evento cardíaco. Las causas de este aumento de riesgo no están totalmente aclaradas, pero podrían incluir la interrupción de los ritmos de secreción hormonal diurnos y de procesos metabólicos, desequilibrio autonómico y por falta de adhesión al tratamiento.

Ira

En Estados Unidos, la ira se está convirtiendo en una obsesión nacional. El manejo de la ira se ha introducido como parte de las terapias de reinserción de criminales, a pesar de una falta total de evidencia de su eficacia. Aun así, existe evidencia de que episodios agudos de ira pueden desencadenar IAM. De hecho, la expresión crónica de la ira se ha definido como un factor de riesgo independiente de hipertensión y enfermedad cardiovascular. Investigaciones recientes han demostrado que el fenómeno conocido como la externalización de la ira (la expresión de la ira de una forma explosiva) está relacionado con resultados adversos de la enfermedad cardiovascular⁽⁸⁾. La internalización de la ira (la supresión de los sentimientos de hostilidad) se ha relacionado con la enfermedad cardíaca en las mujeres, así como con cifras altas de tensión arterial y con la fibrilación auricular, entre otras enfermedades^(9,10).

Ruminación

Se sabe que muchas fuentes de estrés son de duración breve o media. Sin embargo, es posible que emociones negativas afecten a un proceso crónico como la enfermedad cardiovascular. Episodios limitados de agresividad pueden llevar a una activación del sistema nervioso simpático, con la consecuente rotura de una placa aterosclerótica inestable, aunque este tipo de eventos son relativamente infrecuentes. Los efectos de estos eventos pueden ser mantenidos por el fenómeno de ruminación, a través del cual se mantendría una frecuencia cardíaca y presión arterial altas propias del evento estresante agudo. La preocupación y la ruminación se han asociado con la aparición de un segundo IAM, y se asocian a una variabilidad disminuida de la frecuencia cardíaca y menor tono vagal, el cual es un factor de riesgo independiente para sufrir eventos coronarios⁽¹¹⁾.

IMPACTO DE LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS Y FACTORES PSICOSOCIALES EN LA ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La falta de adherencia al consejo médico es uno de los problemas fundamentales en el manejo de las enfermedades crónicas, y se ha asociado con aumento de las tasas de morbimortalidad en hipertensión, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se estima que, de media, sólo un 50% de los pacientes con enfermedades crónicas se adhieren a la medicación prescrita. La solución a esta epidemia de falta de adherencia al tratamiento médico pasa necesariamente por identificar los factores que la causan, los cuales incluyen las características psicosociales y comportamentales modificables de cada paciente. Aunque se han asociado numerosas variables a la falta de adherencia, incluyendo factores demográficos, médicos, personales y de personalidad, muy pocos son suficientemente consistentes como para poder predecir sistemáticamente la adherencia al tratamiento. En este aspecto, los factores psicológicos y emocionales emergen como predictores del comportamiento de adherencia al tratamiento por encima de otros factores.

Como ya se ha comentado, la **depresión**, aunque muy prevalente, tiende a ser infravalorada entre pacientes con enfermedad cardiovascular, y algunos estudios han sugerido la posibilidad de que la depresión tenga un impacto en la toma de medicación⁽¹²⁾. Existen varias razones por las cuales la depresión se asocia a la falta de adherencia. En primer lugar, la expectativa de beneficio del tratamiento es un componente esencial de la adherencia. Los pacientes con depresión a menudo tienen una visión desesperada del futuro, la cual puede comprometer la percepción del beneficio obtenido de un tratamiento. En segundo lugar, la depresión se suele acompañar de una falta de energía y concentración necesarias para cumplimentar las recomendaciones de tratamiento. Además, los pacientes con depresión tienden a ser más sensibles a experimentar los efectos secundarios derivados de una medicación, siendo, así, más proclives a abandonarla.

La importancia de la falta de adherencia en pacientes cardíacos queda patente ante el estudio realizado por el grupo de *Ghali*, en el cual encontraron que la no adherencia se alzaba como la causa más común de ingreso en una cohorte de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca⁽¹³⁾. Más del 10% de los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca expresan tener problemas a la hora de seguir la medicación pautada, y una proporción sustancial de éstos sufren depresión.

Afortunadamente, es posible aumentar la adherencia a través de una variedad de estrategias cognitivas, educacionales y conductuales (**Tabla 1**). En un estudio reciente sobre adherencia a las guías académicas de educación sobre colesterol, el 33% de los pacientes con enfermedad cardiovascular no habían sido estudiados según su perfil lipídico, el 45% no habían recibido recomendaciones dietéticas y el 67% no recibían medicación hipolipemiente⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La tasa de **consejo médico** acerca de factores de riesgo cardiovascular sigue siendo baja, a pesar de conocer la importancia de la modificación de estilos de vida para prevenir la enfermedad cardiovascular. La adherencia a largo plazo es una de las áreas de estudio más importantes en la cardiología conductual, ya que el tratamiento farmacológico y conductual son inútiles a menos que se apliquen de forma consistente⁽¹⁷⁾.

Tabla 1. Pasos propuestos para promover adherencia al consejo médico

1. Uso de comunicación clara y eficaz. Las recomendaciones deberían ser simples y específicas
2. Organizar citas para valorar adherencia, especialmente en la fase temprana de la práctica
3. Proporcionar un racionamiento al régimen de tratamiento del paciente, considerando especialmente aquellas explicaciones que benefician la comprensión científica del paciente
4. Las sugerencias orales deberían ir seguidas de aclaraciones escritas para reforzar el mensaje médico
5. Comenzar con microobjetivos para pacientes que son resistentes a modificaciones conductuales
6. Establecer objetivos y expectativas realistas
7. Involucrar al paciente en la confección de las pautas conductuales en vez de dictaminar el cambio
8. Sugerir actividades que promuevan sensación de bienestar al paciente
9. Explorar de forma abierta las barreras que impiden la adherencia del paciente (falta de motivación personal, de tiempo, de soporte familiar, de facilidades o de conocimiento, miedos, presiones laborales o familiares) y ayudar a pacientes con dificultades para solucionar problemas
10. Referir a pacientes con falta de soporte social estructural o funcional a programas sociales

TERAPIA COMPORTAMENTAL EN PACIENTES CARDIÓPATAS

Un tratamiento comportamental eficaz comienza con el entendimiento de la dificultad que entraña iniciar el cambio de estilos de vida. En parte, porque los nuevos comportamientos son vulnerables a la cesación fácil y requieren un compromiso consciente y repetitivo hasta que se conviertan en estilos de vida verdaderamente establecidos. Cuanto más difícil el comportamiento, más vulnerable en la práctica. De todos los comportamientos que se les pide a los pacientes que asuman, aquellos que constituyen nuevas prácticas sin romper viejos hábitos son más fáciles de iniciar y de mantener. Por supuesto, los comportamientos más difíciles de cambiar son aquellos que alimentan adicciones físicas como el tabaco. De hecho, varios autores respaldan la teoría de la existencia de una jerarquía de dificultad con respecto a la adherencia a recomendaciones comportamentales, tal como describe la **Figura 2**.

Una gran variedad de factores pueden fomentar una mala adherencia a cambios de estilo de vida. Éstos incluyen factores psicológicos, biológicos, bajo soporte social, bajo estatus socioeconómico, falta de seguimiento por parte del médico, mala comunicación entre el paciente y los profesionales sanitarios y falsas creencias acerca de la salud. Cada uno de estos factores merece buscar una solución específica; en aras de la concisión, sólo se revisará la barrera impuesta por factores psicosociales.

Muchos **factores psicosociales** pueden afectar al comportamiento, pero la influencia de la depresión es particularmente fuerte. Por ejemplo, un metaanálisis ha revelado que la depresión se asocia a un aumento 3 veces mayor de presentar falta de adhe-

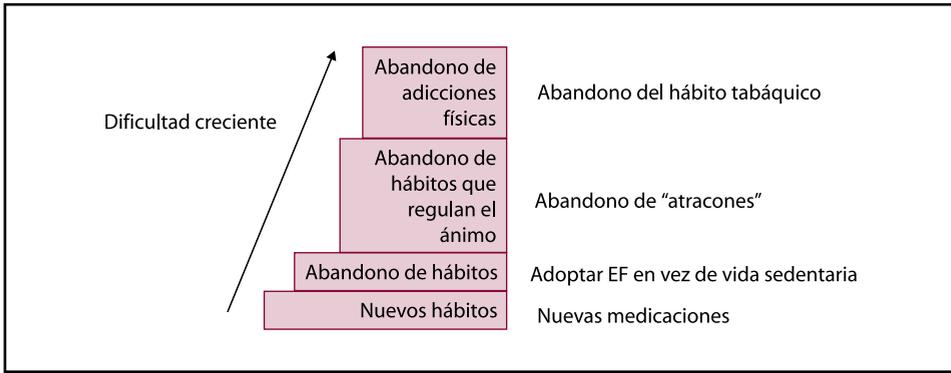


Figura 2. El cambio comportamental se puede considerar como una jerarquía de dificultad de adopción de nuevos estilos de vida. EF: ejercicio físico.

rencia a tratamiento médico⁽¹²⁾. El efecto de la depresión en la adherencia del paciente al consejo médico se ha documentado en varias poblaciones de pacientes cardiopatas, pero no se ha valorado la extensión de esta asociación en relación con diferentes niveles de síntomas depresivos. Aun así, bajos niveles de depresión pueden jugar un papel muy relevante en esta asociación. Es más, variaciones diarias en el estado de ánimo podrían impulsar o inhibir el comportamiento.

Diferentes mecanismos podrían explicar esta asociación. En primer lugar, los comportamientos nocivos para la salud sirven como medio de **regulación del ánimo negativo**. Además, dado que los estados de ánimo negativos tienden a preocupar a los pacientes, estos comportamientos nocivos podrían ser usados por algunos como una forma de **distracción** ante el autoanálisis. En tercer lugar, se ha sugerido que existen dos componentes del ánimo, energía y tensión, que podrían actuar como **estímulos conductuales** (Figura 3)⁽¹⁸⁾.

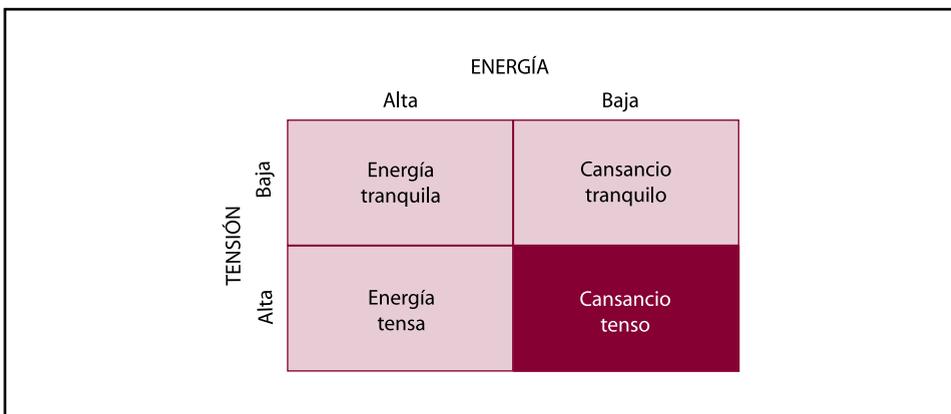


Figura 3. Modelo biopsicológico propuesto por Thayer⁽¹⁸⁾ para la evaluación del estado de ánimo, basado en niveles de tensión y energía. Los estados de energía tranquila, cansancio tranquilo y energía tensa se asocian con estados de ánimo positivos, mientras que el cansancio tenso se asocia a ánimo negativo.

Específicamente, se sabe que la combinación de alta tensión y baja energía se asocia a sensaciones de malestar por parte de los pacientes. Además, estudios experimentales indican que los individuos tienden a usar conductas similares para manejar sentimientos de fatiga, tensión o bajo ánimo. Esto sugiere que, además del ánimo negativo, los sentimientos de alta tensión o de baja energía sirven como estímulos para seguir conductas nocivas para la salud, como fumar o comer de forma compulsiva⁽¹⁹⁾. De hecho, las predisposiciones cognitivas negativas que aumentan el riesgo de enfermedad coronaria, tales como el pesimismo, se acentúan con la presencia de “cansancio tenso”.

La cardiología conductual es un área emergente de la práctica clínica basada en el reconocimiento del hecho de que factores emocionales, estilos de vida inapropiados y estrés crónico promueven la aterosclerosis y los eventos cardíacos adversos. En los últimos años, el entendimiento fisiopatológico de cómo factores de riesgo psicosociales contribuyen a la enfermedad cardíaca ha aumentado notablemente. Sin embargo, el desarrollo de intervenciones terapéuticas eficaces para la modificación de conductas y estilos de vida inapropiados y para la disminución de factores de riesgo psicosociales continúa siendo un reto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006; 151: 501-7.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokoskoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
3. Botkin NF, Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM. Changing trends in the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J* 2006; 151: 199-205.
4. Lynch J, Krause N, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997; 96: 302-7.
5. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioural cardiology. *J Am Coll Cardio* 2005; 45: 637-51.
6. Frasure-Smith N, Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005; 67 (Suppl 1): S19-25.
7. Strik JJ, Denollet J, Lousberg R, Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1801-10.
8. Smith TW, Glazer K, Ruiz JM, Gallo LC. Hostility, anger, aggressiveness, and coronary heart disease: an interpersonal perspective on personality, emotion, and health. *J Pers* 2004; 72: 1217-70.
9. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 109: 1267-71.
10. Donker FJ, Breteler MH, Van der Staak CP. Assessment of hostility in patients with coronary heart disease. *J Pers Assess* 2000; 75: 158-77.

11. Sirosis BC, Burg MM. Negative emotion and coronary heart disease. A review. *Behav Modif* 2003; 27: 83-102.
12. 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: 2101-7.
13. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. *Arch Intern Mad* 1998; 148: 2013-16.
14. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Herat Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
15. Thorpe JM, Kalinowski CT, Patterson ME, Sleath BL. Psychological distress as a barrier to preventive care in community-dwelling elderly in the United State. *Med Care* 2006; 44: 187-91.
16. Schwiesow SJ, Nappi JM, Ragucci KR. Assessment of compliance with lipid guidelines in an academic medical center. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 27-31.
17. Erhardt LR. Barriers to effective implementation of guideline recommendations. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12A: 36-41.
18. Thayer RE. Toward a psychological theory of multidimensional activation (arousal). *Motivation and Emotion* 1978; 2: 1-34.
19. Kubzabsky LD, Davidson KW, Rozanski A. The clinical impact of negative psychological states: expanding the spectrum of risk for coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67 (Suppl 1): S10-4.

Capítulo 5

Depresión y cardiopatías

E. Alegría Barrero

INTRODUCCIÓN

La depresión puede definirse como un desorden del estado de ánimo, mantenido en el tiempo, que consiste en un conjunto de elementos que interfieren en la capacidad de la persona de llevar a cabo las actividades de su vida diaria⁽¹⁾. Para su diagnóstico se establecen diversos criterios que se describen en las **Tablas 1 y 2**^(1,2).

Se trata de la patología psiquiátrica más prevalente, hecho que se repite en todas las culturas y sociedades. Una característica frecuente es el riesgo de recurrencias y la aparición de nuevos episodios, que ocurre hasta en un 80% de las ocasiones⁽³⁾. La *Organización Mundial de la Salud* estima que es la cuarta causa de incapacidad en la actualidad y que, en los próximos años, se convertirá en la segunda (tras las enfermedades cardiovasculares)⁽⁴⁾. Como veremos a lo largo del capítulo, la prevalencia de la depresión entre los enfermos cardiológicos es muy alta y, además, interfiere de diversos modos en su evolución y tratamiento.

DEPRESIÓN Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica y en particular el infarto de miocardio (IM) constituyen la primera causa de morbilidad en adultos en Estados Unidos y en gran parte de los países industrializados⁽⁵⁾. Los pacientes que han sobrevivido a un IM tienen una mortalidad elevada⁽⁶⁾, ya que se estima que un 10-30% de los mismos fallecerán en los 2 años tras el infarto.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para confirmar el diagnóstico de depresión⁽¹⁾

Síntoma	Criterio diagnóstico DSM-IV	Preguntas
Estado de ánimo deprimido	La mayor parte del día, casi todos los días	¿Cómo está de ánimo últimamente? ¿Se ha encontrado deprimido o bajo? ¿Con qué frecuencia le ocurre? ¿Cuánto tiempo dura?
Anhedonia	Marcada disminución del interés o placer en la gran mayoría de actividades del día, casi todos los días	¿Ha perdido interés por sus actividades diarias? ¿Disfruta de las cosas que le gustan?
Alteración en el sueño	Insomnio o hipersomnia la mayor parte de los días	¿Qué tal descansa por la noche? ¿Ha cambiado respecto a su hábito de sueño normal?
Cambio en apetito o peso	Cambio significativo del apetito o pérdida o ganancia de peso inintencionada (por ejemplo, > 5% del peso en un mes)	¿Ha habido algún cambio en su apetito o en su peso?
Astenia	La mayor parte de los días	¿Ha notado una disminución en su nivel de energía? ¿Se encuentra más cansado últimamente?
Aumento o disminución del grado de actividad	Agitación psicomotora o disminución del grado de actividad, la mayoría de los días	¿Se encuentra inquieto últimamente? ¿Es incapaz de estar sentado tranquilamente? ¿Se nota más lento en sus movimientos, como si fuese "a cámara lenta"?
Incapacidad de concentración	Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, casi todos los días	¿Tiene dificultad para concentrarse? ¿Le cuesta más tomar decisiones?
Sentimientos de culpabilidad o invalidez	Casi todos los días	¿Se siente culpable? ¿Cómo se definiría a sí mismo ante un desconocido?
Ideación suicida	Pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio	¿Ha sentido que no merece la pena vivir? Algunas veces, cuando las personas se sienten deprimidas, pueden pensar que quieren morirse. ¿Ha tenido estos pensamientos recientemente?

DSM-IV: *Manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales*, 4.^ª ed.

Tabla 2. Categorías diagnósticas para los trastornos depresivos⁽¹⁾

Criterios diagnósticos	Criterios DSM-IV	Duración de los síntomas
Depresión mayor	≥ 5 síntomas depresivos, incluyendo estado de ánimo deprimido o anhedonia, que causan deterioro social u ocupacional significativo	≥ 2 semanas
Depresión menor	2-4 síntomas depresivos, incluyendo estado de ánimo deprimido o anhedonia, que causan deterioro social u ocupacional significativo	≥ 2 semanas
Distimia	3-4 síntomas distímicos, incluyendo estado de ánimo deprimido, que causan deterioro social u ocupacional significativo*	≥ 2 años

* Los síntomas distímicos son: estado de ánimo deprimido, escaso apetito o sobrealimentación, insomnio o hipersomnia, energía baja, escasa autoestima, concentración baja o indecisión, y desesperanza. DSM-IV: *Manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales*, 4.^a ed.

La depresión como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular

En ausencia de enfermedad cardiovascular conocida

Existen numerosos estudios prospectivos en población sana que demuestran que la depresión puede favorecer la aparición de enfermedad cardiovascular. En dos metaanálisis recientes se refuerza la hipótesis de que la depresión es un factor de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular^(7,8). El riesgo de padecer cardiopatía isquémica fue un 60% mayor para los pacientes deprimidos (riesgo relativo [RR] = 1,64; intervalo de confianza [IC] = 1,29-2,08). La asociación es más fuerte una vez establecida la enfermedad depresiva (RR = 2,69; IC = 1,63-4,43) que por el hecho de presentar síntomas depresivos aislados (RR = 1,49; IC = 1,16-1,92).

Estos resultados son coherentes con los obtenidos en el *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, con un seguimiento de 18 años, en el que se comprobó que el aumento de riesgo que supone la depresión para las enfermedades cardiovasculares crece gradualmente según el número de síntomas depresivos presentes. La conclusión más importante de este ensayo es, por tanto, que la reducción de los síntomas depresivos mejora la mortalidad cardiovascular a largo plazo⁽⁹⁾.

En el estudio *INTERHEART*, que incluyó cerca de 25.000 casos y controles de 52 países, se estudiaron los factores de riesgo relacionados con el IM. De manera independiente, los factores psicosociales (estrés, depresión) fueron responsables del 32,5% de los infartos (equiparable con el tabaquismo [35,7%], mayor que la hipertensión arterial [17,9%] o la obesidad [20%]). Es importante señalar que los factores de riesgo analizados por este macroestudio explicaban el 90% del riesgo atribuible de infarto para los varones y el 95% para las mujeres⁽¹⁰⁾.

En presencia de enfermedad cardiovascular conocida

La depresión mayor tras un IM es común y afecta al 18% de los pacientes⁽¹¹⁾. Además, constituye un predictor de incapacidad (se incorporan más tarde a su actividad laboral),

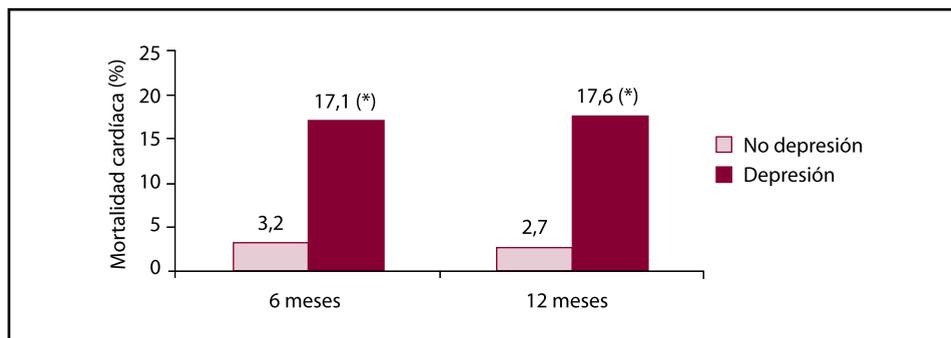


Figura 1. Tasa de mortalidad cardíaca en pacientes con depresión mayor y sin depresión mayor a los 6 y 18 meses tras un infarto. Fuente (modificado): N. Frasure-Smith⁽¹²⁾. * $p < 0,01$.

de peor calidad de vida post-IM y de mortalidad (**Figura 1**)⁽¹²⁾. Van Melle *et al.*⁽¹³⁾ llevaron a cabo un metaanálisis para estudiar el valor pronóstico de la depresión post-IM sobre la morbimortalidad a largo plazo. Demostraron que los pacientes deprimidos tras el IM tienen un mayor riesgo de mortalidad, no sólo cardiovascular, sino de cualquier origen. La magnitud del incremento fue de 2-2,5 veces. En otro reciente metaanálisis, Barth *et al.*⁽¹⁴⁾ concluyeron que los síntomas depresivos tienen un impacto negativo en la mortalidad de los pacientes con cardiopatía isquémica. En este estudio se incluyeron estudios tanto a corto como a largo plazo. Podemos inferir, por tanto, que la depresión mayor afecta al pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, y además los síntomas depresivos aislados ensombrecen el curso de la enfermedad.

Mecanismos fisiopatológicos

A pesar de que la evidencia demuestra que la morbimortalidad cardiovascular aumenta en pacientes con depresión, no existe un modelo fisiopatológico que explique los mecanismos subyacentes⁽¹⁵⁾.

Como se ha desarrollado en capítulos anteriores, la depresión se asocia con:

- Alteración del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal⁽¹⁶⁾.
- Favorece el estado proinflamatorio (aumento de citoquinas que se asocian con mayor riesgo de cardiopatía isquémica)^(17,18).
- Disfunción endotelial y aumento de factores procoagulantes (fibrinógeno, activación plaquetaria, formación de trombos e isquemia miocárdica)⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, la depresión conlleva una serie de comportamientos y hábitos de vida que pueden favorecer el desarrollo de cardiopatía isquémica. En primer lugar, los pacientes deprimidos son menos conscientes de los hábitos de vida saludables, tienden al aislamiento social y tienen mayor dificultad para abandonar hábitos nocivos (tabaquismo, sedentarismo, dieta inadecuada)⁽²⁰⁾. Por último, difícilmente siguen las recomendaciones terapéuticas establecidas⁽²¹⁾. Son personas con baja autoestima y con menos recursos emocionales para afrontar la limitación que supone la patología cardíaca.

Como se ha discutido anteriormente, los factores psicosociales estresantes son predictores de la enfermedad depresiva en pacientes con cardiopatía isquémica. Además, la presencia de depresión complica la evolución de ésta (**Tabla 3**)⁽²²⁾.

Tratamiento

De todo lo anterior se deduce que los clínicos debemos reducir el riesgo de los pacientes postinfarto. En primer lugar, es primordial estar alerta ante la aparición de síntomas depresivos. *Grace et al.*⁽²³⁾ establecen que el hecho de presentar síntomas leves de depresión durante el ingreso hospitalario por IM tiene una importancia pronóstica notable.

El estudio *ENRICHD* es el primer ensayo clínico que ha analizado el beneficio de tratar a los pacientes con depresión mayor o menor⁽²⁴⁾, de manera temprana tras el diagnóstico. El tratamiento disminuyó la tasa de depresión y de apoyo social, pero no redujo la mortalidad ni la incidencia de nuevos infartos no fatales.

Sin embargo, existen otros estudios que otorgan cierto papel protector a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina^(25,26). Por este motivo, el *International Consensus Group on Depression and Anxiety* recomienda tratar con fármacos seguros a los pacientes con depresión y enfermedad cardíaca, ya que mejoran la depresión –por consiguiente, también la calidad de vida– y pueden mejorar su perfil de riesgo cardiovascular⁽²⁷⁾.

Se diseñó el ensayo clínico *Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)* para evaluar si el tratamiento antidepressivo mejora la supervivencia de los pacientes con depresión postinfarto. Los resultados han sido publicados parcialmente. En ellos se ha comprobado que podemos predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de padecer depresión post-IM. Los factores relacionados con peor pronóstico son: menor edad, severidad de la disfunción ventricular izquierda y mayor puntuación en las encuestas de depresión (*BDI –Beck depression inventory– score*)^(28,29).

En el Capítulo 6 pasarán a analizarse los diferentes grupos farmacológicos que pueden utilizarse en el tratamiento de los pacientes con depresión y cardiopatía isquémica.

Tabla 3. Estudios prospectivos que han analizado la asociación entre depresión y cardiopatía isquémica⁽²²⁾

Estudio	n	Tipo cardiopatía isquémica	Años de seguimiento	Número de eventos	Riesgo relativo (IC 95%)
<i>Anda et al.</i> (1993)	2.832	CI fatal/no fatal	16	205 no fatal 189 fatal	1,6 (1,1-2,4)
<i>Ariya et al.</i> (2000)	5.888	CI/cualquier causa	6	606 CI fatal/no fatal 270 IM fatal/no fatal 298 angina no fatal 614 muertes	CI 1,11 (1,01-1,22) IM 1,12 (0,97-1,29) Angina 1,13 (1,13-1,23) Muerte 1,13 (1,03-1,23)
<i>Ferketich et al.</i> (2000)	7.893	CI fatal/no fatal	11	187 hombres, no fatal 137 hombres, fatal 187 mujeres, no fatal 129 mujeres, fatal	1,71 (1,14-2,56) 2,34 (1,54-3,56) 1,73 (1,11-2,68) 0,74 (0,40-1,48)
<i>Ford, Mead</i> (1998)	1.190	CI/IM	40	163 no fatal	CI 2,1 (1,24-2,63)
<i>Sesso et al.</i> (1998)	1.305	CI fatal/no fatal	14	30 no fatal 20 fatal	CI 1,5 (0,82-2,58)

CI: cardiopatía isquémica; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio.

DEPRESIÓN E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es el resultado final de diversas patologías que afectan al corazón (isquémica, valvular, miocardiopatías y otras). Tiene una elevada mortalidad y conlleva un deterioro progresivo del estado general de los pacientes. Los avances diagnósticos y terapéuticos en la insuficiencia cardíaca son numerosos y han mejorado la supervivencia de los pacientes que la padecen. Asimismo, existen numerosos tratamientos que permiten enlentecer el deterioro clínico progresivo de esta patología⁽³⁰⁾.

Sin embargo, la limitación de las actividades físicas que conlleva ha sido en ocasiones poco estudiada y poco valorada por los clínicos, ya que, desde la perspectiva del propio paciente, supone una gran reducción de sus capacidades para llevar a cabo su vida diaria⁽³¹⁾.

Epidemiología

Debido a los avances diagnóstico-terapéuticos que han tenido lugar, la prevalencia de la insuficiencia cardíaca va en aumento. En la actualidad, es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en pacientes mayores de 65 años.

La depresión por sí misma aumenta la mortalidad por todas las causas, comparado con personas que no la padecen. *Vaccarino et al.*⁽³²⁾ demostraron que tienen una mortalidad 4 veces superior en 2 años comparada con personas sin depresión grave.

Existe una evidencia creciente de que la depresión es muy prevalente entre los pacientes con insuficiencia cardíaca. La prevalencia estimada de depresión entre la población general se estima en un 5-10%⁽³³⁾; sin embargo, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, la prevalencia varía entre un 11 y un 25% para pacientes ambulatorios, y entre un 35 y un 70% en pacientes ingresados^(34,35). Estas cifras aumentan ligeramente en mujeres⁽³⁴⁾ y en los pacientes con síntomas más graves⁽³⁵⁾.

La depresión como factor de riesgo de insuficiencia cardíaca

La depresión se ha relacionado con mayor riesgo de padecer insuficiencia cardíaca⁽³⁶⁾, especialmente en mujeres y ancianos⁽³⁷⁾.

Asimismo, existen numerosos estudios que demuestran que la depresión se asocia con peor pronóstico de la insuficiencia cardíaca una vez establecida, lo que implica mayor número de ingresos hospitalarios y empeoramiento de los síntomas físicos, lo que a su vez deteriora la evolución del cuadro depresivo⁽³⁸⁾. Este aumento de la mortalidad debe motivar a los clínicos a tener en cuenta los aspectos psicopatológicos del paciente, con el fin de mejorar la evolución de los mismos y reducir su mortalidad.

Mecanismos fisiopatológicos

Como se ha discutido en capítulos anteriores, se han investigado numerosas vías fisiopatológicas que interrelacionan la depresión con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Vía neurohumoral. Este modelo sugiere que la insuficiencia cardíaca tiene lugar como consecuencia de la activación de mediadores neurohumorales endógenos en

respuesta a un aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Estos mediadores incluyen la noradrenalina, el eje renina-angiotensina-aldosterona, la vasopresina y la endotelina-1, todos ellos con potencial vasoconstrictor y daño para la pared vascular. Aunque inicialmente estos mecanismos consiguen mantener la perfusión a los órganos vitales, terminan sobrepasando la capacidad compensadora del corazón⁽³⁹⁾.

Alteraciones del ritmo cardíaco. En la insuficiencia cardíaca aumenta la actividad simpática y disminuye la parasimpática, lo que confiere mayor riesgo de arritmias. Este hecho puede medirse con parámetros clínicos como la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se sabe que hasta un 25-50% de las muertes de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen lugar por arritmias: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bradicardia severa y disociación electromecánica⁽⁴⁰⁾. Esta disregulación autonómica se observa también en los pacientes depresivos, lo que permite establecer un nexo común entre ambas entidades. Asimismo, se han encontrado otras alteraciones electrofisiológicas en los pacientes con depresión: disminución de reflejos mediados por barorreceptores y mayor variabilidad y dispersión del intervalo QT⁽⁴¹⁾.

Se necesitan estudios que analicen los resultados del tratamiento antidepresivo sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca relacionadas con arritmias.

Inflamación. En la insuficiencia cardíaca se produce una respuesta inflamatoria sistémica que se refleja en la elevación de distintos marcadores y citoquinas inflamatorias: factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-6, que se han relacionado con la patología y con la progresión de la enfermedad. La activación de esta cascada inflamatoria deteriora la función cardíaca, ya que promueve el remodelado ventricular izquierdo, la disfunción contráctil y la apoptosis miocárdica.⁽⁴²⁾ La elevación de citoquinas proinflamatorias es un hecho característico de la depresión. Existen estudios que muestran que incluso las personas con síntomas depresivos leves presentan mayores niveles de estas citoquinas, lo que sugiere asociación entre ambos procesos⁽⁴³⁾.

En resumen, la evidencia muestra que la depresión se asocia con mayores niveles de mediadores y marcadores inflamatorios, incluyendo reactantes de fase aguda. Este estado inflamatorio contribuye al desarrollo y al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca establecida.

Hipercoagulabilidad. El papel etiológico de la hipercoagulabilidad en el desarrollo y progresión de la cardiopatía isquémica ha sido bien establecido. En el caso de la insuficiencia cardíaca, su papel es más discutido. Son muchos los estudios que han tratado de establecer un nexo entre la depresión y la hipercoagulabilidad. Sin embargo, sólo se ha encontrado un ligero aumento de los niveles de fibrinógeno y factor VII en los pacientes deprimidos⁽⁴⁴⁾, y mayor activación plaquetaria, que pudieran influir negativamente sobre la microcirculación de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Mecanismos psicosociales

Adherencia al tratamiento. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca conlleva regímenes farmacológicos precisos y recomendaciones en cuanto al estilo de vida. Es lógico –y de hecho así ocurre– que los pacientes depresivos cumplan el tratamiento impuesto de forma irregular e inconstante, particularmente los pacientes ancianos. En muchos casos, olvidan reponer las medicaciones que han ido consumiendo.

Este hecho impide al paciente beneficiarse de los efectos pronósticos de muchos de los tratamientos administrados. Por otro lado, los pacientes con inadecuado cumplimiento de la medicación son los que reingresan con más frecuencia⁽⁴⁵⁾, siendo ésta la causa de la descompensación en un 20-60% de los casos.

Los tratamientos conductuales que se discuten más adelante pueden aumentar la adherencia al tratamiento y, consecuentemente, mejorar el pronóstico.

Apoyo social. La falta de apoyo social se ha relacionado con mayores tasas de ictus⁽⁴⁶⁾, enfermedad renal⁽⁴⁷⁾ y enfermedad cardíaca⁽⁴⁸⁾. Existen estudios que muestran que los pacientes con insuficiencia cardíaca aislados socialmente tienen mayor mortalidad y mayor número de ingresos hospitalarios. *Krumholz et al.*⁽⁴⁹⁾ demostraron que un programa de educación y soporte en pacientes con insuficiencia cardíaca disminuyó el número de ingresos y la mortalidad (RR = 0,69; IC = 0,52-0,92; p = 0,01).

Aunque la evidencia actual es diversa, sugiere que el aislamiento y la escasez de recursos sociales conllevan peor pronóstico para los pacientes con insuficiencia cardíaca, pudiendo contribuir al impacto negativo que supone la depresión en esta situación.

Tratamiento farmacológico

Guck et al.⁽⁵⁰⁾ sugieren tratar farmacológicamente a los pacientes que tienen depresión grave, crónica o recurrente; que presentan rasgos psicóticos; con respuesta adecuada a tratamiento antidepresivo previo; y cuando la psicoterapia es ineficaz.

La combinación de tratamiento farmacológico con psicoterapia es la estrategia más eficaz en este grupo de pacientes descrito^(51,52).

Las opciones de tratamiento farmacológico se analizarán en detalle en el *Capítulo 6*.

Intervenciones no farmacológicas

Estrategias de afrontamiento. El consejo médico debe incidir en resaltar la importancia de que el paciente tome parte en su curación y realmente afronte la situación. Se debe insistir en la necesidad de cumplimentar los regímenes dietéticos y farmacológicos beneficiosos para la insuficiencia cardíaca (ejercicio físico ligero-moderado diario, dieta hiposódica).

Autoestima. Para el bienestar personal, tenemos que ayudar al paciente a fortalecer su sentimiento de valía personal, responsabilidad y optimismo, para afrontar el curso de la insuficiencia cardíaca.

Autocontrol. Los pacientes con capacidad para sobrellevar con entereza los síntomas de su enfermedad se cuidarán mejor y, por tanto, mejorarán su clase funcional. Las estrategias encaminadas a reforzar este sentimiento en el paciente consiguen que disminuyan los síntomas de ansiedad y baja estima propios de la depresión. En este apartado puede incluirse el consejo encaminado a que el paciente adopte planes personales de autoexigencia en cuanto a entrenamiento físico y mejora de los hábitos alimenticios.

Apoyo social. Es necesario conocer la situación social de cada paciente para animarle a renovar sus relaciones sociales o apoyarse en ellas, con el fin de mejorar la sensación de bienestar y la posibilidad de recibir ayuda cercana en caso de incapacidad física o limitación importante.

Dinámica familiar. Rohrbaugh et al. comprobaron que el 57% de los pacientes y el 40% de sus parejas se encontraban angustiados por la enfermedad cardíaca y su curso⁽⁵³⁾. La insuficiencia cardíaca puede alterar los roles de la pareja, restringir sus capacidades y limitar las actividades, complicando en ocasiones el desarrollo del paciente en este ámbito de la persona. El soporte familiar, personificado en la pareja, es clave al considerar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con insuficiencia cardíaca⁽⁵⁴⁾.

Religiosidad/Espiritualidad. Se ha demostrado recientemente que los aspectos religiosos/espirituales de la persona pueden ayudar al paciente a aceptar y a adaptarse a su enfermedad. Las personas con mayor nivel espiritual afrontan mejor sus limitaciones y tienen mejor calidad de vida⁽⁵⁵⁾.

En resumen, la terapia cognitivo-conductual es beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca y debe proporcionar:

- Explicación detallada y comprensible de los tratamientos médicos.
- Planes estructurados de mejoría que otorguen sentimiento de control al paciente.
- Apoyo y posibilidad de que el paciente contacte con sus médicos y les haga partícipes de su mejoría o empeoramiento
- Habilidades que aumenten la efectividad personal para afrontar la cardiopatía y las limitaciones consiguientes a la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DDC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Williams JW, Noël PH, Cordes JA, Ramírez G, Pignone M. Is this patient clinically depressed? JAMA 2002; 287: 1160-70.
3. Segal SZ, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse. New York: Guilford Press, 2002.
4. Murray CL, Lopez AD. The global burden of disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
5. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe: task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48.
6. National Heart Lung and Blood Institute. NHLBI Morbidity and Mortality Chartbook, 2002.
7. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. Am J Prev Med 2002; 23: 51-61.
8. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med 2003; 65: 201-10.
9. Gump BB, Matthews KA, Eberly LY, Chang Y. Depressive symptoms and mortality in men. Results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Stroke 2005; 36: 98-102.
10. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. 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: 953-62.
11. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. Arch Intern Med 1989; 149: 1785-9.

12. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
13. Van Melle JP, De Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JGP, Ormel J, Van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66: 814-22.
14. 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: 802-13.
15. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53: 897-902.
16. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-92.
17. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002; 53: 873-6.
18. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-203.
19. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebrunany VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140: 63-9.
20. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
21. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment. Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
22. Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions. *Postgrad Med J* 2004; 80: 683-9.
23. Grace SL, Abbey SE, Kapral MK, Fang J, Nolan RP, Stewart DE. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1179-85.
24. 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: 3106-16.
25. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 32-6.
26. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT. Sertraline treatment of major depression in patients with acute myocardial infarction or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
27. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y. Consensus statement on depression, anxiety, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 8): 24-7.
28. Van Melle JP, De Jonge P, Kuyper AM, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, et al. Prediction of depressive disorder following myocardial infarction data from the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Int J Cardiol* 2006; 109: 88-94.
29. Van Melle JP, De Jonge P, Ormel J, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Honig A, et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005; 24: 2650-6.
30. Levy K, Kenchaiah S, Larson M. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.

31. Zambroski CH, Moser DK, Roser L, Heo S. Symptoms and symptom management of patients with heart failure who receive hospice care at the end of life. *Circulation* 2003; 108: IV-503.
32. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 199-205.
33. American Psychiatric Association. Let's talk facts about depression. Washington, DC: AHA, 1998.
34. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden LH, Cuffe MS, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849-56.
35. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Davila-Roman VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 119-28.
36. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1725-30.
37. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom Med* 2002; 64: 6-12.
38. Clarke SP, Frasure-Smith N, Lesperance F, Bourassa MG. Psychosocial factors as predictors of functional status at 1 year in patients with left ventricular dysfunction. *Res Nurs Health* 2000; 23: 290-300.
39. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Arch Intern Med* 1999; 159: 225-34.
40. Young JB. Sudden cardiac death syndrome and pump dysfunction: the link. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: S27-31.
41. Nahshoni E, Aizenberg D, Strasberg B, Dorfman P, Sigler M, Imbar S, et al. QT dispersion in the surface electrocardiogram in elderly patients with major depression. *J Affect Disord* 2000; 60: 197-200.
42. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 2001; 52: 15-27.
43. Suárez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med* 2003; 65: 362-8.
44. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 419-24.
45. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, Avezum A Jr, Barretto AC, Carvalho AC, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Archives of Internal Medicine* 2001; 161: 2337-42.
46. Colantonio A, Kasl SV, Ostfeld AM, Berkman LF. Psychosocial predictors of stroke outcomes in an elderly population. *J Gerontol* 1993; 48: S261-8.
47. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 245-54.
48. Gorkin L, Schron EB, Brooks MM, Wiklund I, Kellen J, Verter J, et al. Psychosocial predictors of mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-1 (CAST-1). *Am J Cardiol* 1993; 71: 263-7.

49. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 83-9.
50. Guck TP, Elsasser GN, Kavan MG, Barone EJ. Depression and congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2003; 9: 163-9.
51. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 258-71.
52. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 455-63.
53. Rohrbaugh MJ, Cranford JA, Shoham V, Nicklas JM, Sonnega JS, Coyne JC. Couples coping with congestive heart failure: role and gender differences in psychological distress. *J Fam Psychol* 2002; 16: 3-13.
54. Callahan HE. Families dealing with advanced heart failure: a challenge and an opportunity. *Crit Care Nurs Q* 2003; 26: 230-43.
55. Tix AP, Frazier PA. The use of religious coping during stressful life events: main effects, moderation, and mediation. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 411-22.

Capítulo 6

Mente, corazón y fármacos: apuntes prácticos para el cardiólogo

E. Alegría Ezquerro, A. Alegría Barrero

INTRODUCCIÓN

Mente y corazón no solamente están relacionados a efectos patogénicos y clínicos, como se detalla en capítulos precedentes. También tienen numerosas concomitancias en los tratamientos farmacológicos que se utilizan para sus respectivas enfermedades. De dichos aspectos comunes hemos seleccionado los dos que nos han parecido de más interés para el médico práctico.

El primero de ellos hace referencia a los posibles efectos de los fármacos utilizados para las cardiopatías (que en lo sucesivo abreviaremos “cardioactivos”) y para las alteraciones mentales (fármacos psicotropos) sobre el área contraria. Dado el gran número de pacientes que además de padecer una cardiopatía tienen algún trastorno psicológico o toman fármacos psicotropos, es lógico que a los cardiólogos (y al resto de profesionales que atienden a cardiopatas) les preocupen cuestiones como ¿los fármacos que prescribo para la enfermedad cardíaca pueden agravar la enfermedad mental?; ¿tienen efectos perjudiciales sobre la cardiopatía los fármacos psicoactivos que toma el paciente?; o ¿hay interacciones desfavorables entre los fármacos psicoactivos y los cardioactivos?

El segundo aspecto hace referencia al propio tratamiento de la alteración psicológica que puede presentar el paciente cardiopata. Ante esta situación caben diversas actitudes por parte de los cardiólogos (y resto). La completa inhibición, desinteresándose del problema mental, dejando en manos del psiquiatra cualquier decisión terapéutica en el área psicoafectiva –por ligera que parezca la alteración– y limitándose

a prescribir los fármacos que considere oportunos para la cardiopatía sería uno de los extremos. Pretender solucionar autónoma y tercamente el problema psiquiátrico con sus propios conocimientos –con toda seguridad insuficientes por más experiencia que alardee tener– sería el otro extremo. Debe recordarse, a este respecto, que los fármacos psicótropos no son patrimonio de los psiquiatras. De hecho, el 70% de las prescripciones de antidepresivos y el 90% de las de ansiolíticos proceden de otros profesionales médicos. Entre ellos, los cardiólogos no son los primeros (antes van neurólogos, médicos de atención primaria e internistas), pero tampoco los últimos.

Por lo tanto, habrá colegas que agradecerán algunas directrices prácticas sobre el tratamiento de las alteraciones psicológicas más comunes. Unos, para intentar iniciar tratamientos “sencillos”, a la espera de que el desarrollo de los acontecimientos aconseje recurrir al especialista o durante la tardanza de éste en intervenir. Otros, para conocer las líneas terapéuticas fundamentales someramente y poder aconsejar cabalmente a los numerosos pacientes cardiopatas que no toman tratamiento intercurrente alguno sin consultar al especialista en la enfermedad que juzgan “más importante”, la cardiopatía.

Sea cual sea la actitud y las responsabilidades de cada uno, la información –sucinta pero contrastada– presentada en este capítulo esperamos que sea útil para que los pacientes cardiopatas con problemas psicológicos reciban el tratamiento mejor, más ajustado, más rápido y menos tóxico que merecen.

EFFECTOS DE LOS FÁRMACOS PSICOTROPOS SOBRE EL CORAZÓN

Los diferentes fármacos psicoactivos tienen bastantes efectos sobre el área cardiovascular y los tratamientos que se utilizan en ella⁽¹⁾. Sin entrar en detalles de índole farmacológica, en este apartado resumiremos únicamente los más frecuentes.

Obesidad, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Es de observación cotidiana y motivo de preocupación para médicos y pacientes el aumento de peso que éstos experimentan cuando toman algunos o la mayoría de los fármacos psicótropos. Además, hay una elevada incidencia de sobrepeso, disglucosia y enfermedad cardiovascular en pacientes con esquizofrenia o trastornos bipolares (que además exhiben tasas y cantidades de tabaquismo elevadísimas).

Los tricíclicos y los antipsicóticos inducen notables aumentos de peso, relacionados con la dosis y la duración del tratamiento; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) disminuyen el peso al inicio del tratamiento y después lo aumentan⁽²⁾. No es de extrañar que algunos psicótropos aumenten los riesgos de diabetes y de displipemia, así como de síndrome metabólico⁽³⁾ y sus consecuencias⁽⁴⁾.

El único método preventivo o paliativo de esta tendencia metabólica desfavorable es intensificar el estilo de vida (dieta y ejercicio). Cierto es que la propia enfermedad mental lo dificulta (*ver Capítulo 4*), pero es obligación de todos intentarlo.

Alteraciones de la presión arterial

Los tricíclicos provocan o exacerbaban la hipotensión ortostática, al igual que la trazodona. Hipertensión pueden inducirla venlafaxina a altas dosis y clozapina⁽¹⁾.

Prolongación del intervalo QT y arritmias

Los ISRS pueden inducir bradicardias irrelevantes; muchos psicoestimulantes (fenotiazina, clozapina, risperidona) producen taquicardia sinusal también leve⁽¹⁾.

Un problema relevante es la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y el consiguiente efecto arritmógeno de este trastorno electrofisiológico⁽⁵⁾. Tal efecto es variable en función de las dosis del fármaco y del valor previo de dicho intervalo, pero puede sumarse al que también ejercen otros fármacos (macrólidos, procinéticos, antihistamínicos) o ciertas diselectrolitemias. En la **Tabla 1** se detallan los fármacos más peligrosos al respecto.

Cardiopatía estructural

En los pacientes con **cardiopatía isquémica estable** convendría evitar los psicótropos que provocan taquicardia o hipotensión, así como trazodona y nefazodona. Los ISRS son más seguros que los tricíclicos.

Tras un **infarto agudo de miocardio**, lo ideal sería evitar cualquier antidepresivo en los dos primeros meses; si fuera preciso, los ISRS, citalopram, fluvoxamina o sertralina son los menos dañinos⁽⁶⁾. Tanto los tricíclicos como los antipsicóticos deben evitarse. Los ansiolíticos son seguros en líneas generales.

En la **insuficiencia cardíaca** deben desaconsejarse especialmente el litio, los tricíclicos, la risperidona y la clozapina.

Preoperatorio

No hay directrices fiables sobre el manejo de los psicótropos en el paciente que se va a intervenir. Se sabe que tomarlos aumenta el riesgo de complicaciones e interacciones, y que suspenderlos entraña la posibilidad de empeoramiento de la enfermedad mental. Se aconseja suspender en lo posible el litio, los inhibidores de la monoaminoxidasa, los tricíclicos y la clozapina⁽⁷⁾. La colaboración interdisciplinar es, no hace falta decirlo, la clave de la solución de los problemas, que deben plantearse la mayoría de las veces de forma individual.

Tabla 1. Fármacos psicótropos que prolongan el intervalo QT

Grupo	Fármacos
Antipsicóticos	Tioridazina Haloperidol Clorpromazina Perfenazina Trifluperazina
Antidepresivos	Amitriptilina Maprotilina Doxepina
Otros	Litio

EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA MENTE DE LOS FÁRMACOS CARDIOACTIVOS

A muchos de los que se planteen esta cuestión lo primero que les vendrá a la mente será la relación entre betabloqueantes y depresión que les enseñaron en la Facultad. No es el único caso ni, en realidad, demasiado relevante como veremos; de todas maneras, en líneas generales puede asegurarse que los efectos adversos en el área psicológica de los fármacos más utilizados para las cardiopatías son de poca relevancia en su gran mayoría. Además, es difícil establecer relaciones causa-efecto en el contexto de enfermos crónicos y con tratamientos combinados.

Betabloqueantes

Se ha descrito clásicamente que pueden exacerbar los síntomas de depresión. De hecho, se sigue considerando contraindicación absoluta la depresión grave (sobre todo para el propranolol). El insomnio y las pesadillas también son efectos adversos clásicamente descritos. Aparte de que todos los efectos citados son más frecuentes con los fármacos lipófilos, conviene desmitificar este aspecto. En un amplio metaanálisis sobre los efectos neuropsiquiátricos de los betabloqueantes, con más de 35.000 pacientes sometidos a ensayos clínicos con los mismos, no se apreció aumento significativo de la depresión (incremento absoluto anual de 6 casos por cada 1.000 pacientes) ni de otros síntomas relacionados; aunque no se encontró relación clara con el grado de liposolubilidad, sí fueron más relevantes con los betabloqueantes “de primera generación” que con los más modernos⁽⁸⁾. Hallazgos similares encontró otro metaanálisis en pacientes ancianos⁽⁹⁾.

Por otra parte, el efecto central de estos fármacos se aprovecha para los casos de ansiedad al reducir las manifestaciones periféricas de la misma⁽¹⁰⁾.

Calcioantagonistas

También se les ha argüido exacerbación de la depresión; no parece ser problema relevante en la práctica. Los supuestos efectos dañinos a largo plazo que se pretendieron atribuir a los dihidropiridínicos a dosis altas (entre ellos el suicidio) parecen tener poco fundamento real tras su análisis específico, después de una sonada, espuria e inútil polémica⁽¹¹⁾.

Digoxina

Tiene considerables acciones farmacológicas a nivel central, que no obstante no se traducen a efectos prácticos en efectos adversos relevantes en el área psicoafectiva. En casos de intoxicación se han observado agitación, alucinaciones e insomnio.

Amiodarona

Igualmente le han achacado problemas de agitación y de sueño, probablemente por efecto tóxico acumulativo.

Vasodilatadores

Pueden producir ansiedad con relativa frecuencia. En sobredosis pueden provocar delirio.

Antagonistas angiotensínicos

Su pretendido efecto inductor de depresión muy raramente supone problema clínico. Se han descrito casos aislados de insomnio y ansiedad.

Estatinas

Pese a sus múltiples acciones en diferentes órganos, no se han descrito efectos relevantes sobre el área psicoafectiva, a excepción de alteraciones del sueño ocasionales y depresión en muy raros casos⁽¹²⁾. De hecho, hay algún indicio de efecto favorable de estos fármacos sobre problemas neurológicos como la enfermedad de Alzheimer⁽¹³⁾.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS CARDIOACTIVOS Y PSICOTROPOS

Además de los efectos antes citados de prolongación del intervalo QT, hay algunas interacciones relevantes entre los fármacos utilizados en las dos esferas que nos ocupan. En la **Tabla 2** se presentan de forma ordenada.

La mayoría de ellas tienen poca relevancia práctica. En ciertos casos, sin embargo, tales interacciones pueden ser peligrosas y las asociaciones correspondientes están desaconsejadas o formalmente contraindicadas (se señalan también en la citada **Tabla 2**)⁽¹⁴⁾.

En el caso especial de los **dicumarínicos**, muy utilizados en cardiopatías aunque no puedan considerarse estrictamente fármacos “cardioactivos”, el planteamiento es el inverso: en principio les afectan todas las medicaciones psicótropas salvo las enumeradas en la **Tabla 3**.

BASES DEL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

No cabe discusión sobre la necesidad de que sea el especialista el encargado de tratar pacientes con enfermedades mentales graves o rebeldes. Para síntomas o trastornos más simples (en apariencia) hay fármacos psicoactivos que el no especialista puede manejar confortablemente y que –en cualquier caso– conviene que conozca.

Insomnio

La elección del tratamiento se basa en dos aspectos: el tipo de insomnio y las características de los fármacos a utilizar. En principio, los no especialistas deben limitarse a manejar algunas **benzodiazepinas** y otros fármacos específicos de primera elección (zolpidem, zopiclona). Los aspectos farmacocinéticos esenciales a considerar son tres (**Figura 1**): semivida, velocidad de absorción y presencia de metabolitos activos. La *semivida de eliminación* cuantifica el tiempo de permanencia de

Tabla 2. Interacciones de interés entre fármacos psicotropos y cardioactivos

Fármacos cardioactivos	Fármacos psicoactivos	Resultado clínico de la interacción ^(a)
Betabloqueantes	Barbitúricos ISRS Fenotiazinas	Menor respuesta (lipófilos) Mayor efecto (lipófilos) Potenciación mutua
Antiarrítmicos: • Todos • Grupo IC • Quinidina	Tricíclicos ISRS ISRS Tricíclicos	Mayor prolongación QT, bloqueo ^(b) Mayor efecto Mayor toxicidad ^(b) Mayor toxicidad ^(b)
Calcioantagonistas	Barbitúricos Benzodiazepinas Litio ISRS	Menor respuesta Más efecto hipnótico (no DHP) Posible toxicidad litio (no DHP) Posible hipotensión
Clonidina	Tricíclicos	Crisis hipertensiva ^(b)
Inhibidores ECA	Fenotiazinas Tricíclicos Litio	Más hipotensión Menor efecto Toxicidad litio ^(b)
Digoxina	Tricíclicos Benzodiazepinas ISRS Barbitúricos	Aumento ligero niveles plasmáticos Aumento moderado niveles plasmáticos Aumento variable niveles plasmáticos Aumento moderado niveles plasmáticos
Diuréticos	Litio ISRS Carbamezapina	Toxicidad litio ^(b) Mayor hiponatremia –ancianos ^(b) – Mayor hiponatremia
Hipolipemiantes: • Estatinas • Colestiramina	Nefazodona Barbitúricos Barbitúricos Ácido valproico	Riesgo de miólisis ^(b) Menor efecto antiepiléptico Menor absorción del antiepiléptico Menor absorción del antiepiléptico
Alfabloqueantes	Tricíclicos	Mayor hipotensión ^(b)
Nitroglicerina	Fenotiazina Tricíclicos	Mayor hipotensión Peor absorción (boca seca)

DHP: dihidropiridínicos; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (y afines). ^(a) Salvo que se especifique lo contrario, se refiere a la modificación del efecto del fármaco cardioactivo. ^(b) Combinación desaconsejada o contraindicada.

un fármaco en el organismo; por consiguiente, cuanto mayor sea la semivida más duran los efectos farmacológicos tras su administración. En el caso de los hipnóticos, es lógico que si el objetivo es lograr que el paciente presente un sueño semejante al fisiológico no deban ser excesivamente prolongadas ni la duración del efecto ni la semivida, para evitar efectos residuales. Por lo mismo, para conseguir inducir el sueño y además producir efectos ansiolíticos tras el despertar serían útiles los fár-

Tabla 3. Fármacos psicotropos que no han demostrado interacción significativa con los dicumarínicos

Alprazolam	Nefazodona
Diazepam	Olanzapina
Meprobamato	

macos con semivida más larga o los de semivida intermedia repitiendo las dosis. La *absorción rápida* se acompaña de efecto de instauración precoz, aspecto relevante cuando se precisa tratar un insomnio de conciliación. Muchas de las benzodiazepinas se transforman en *metabolitos* que mantienen los efectos farmacológicos y que a su vez deben transformarse antes de ser eliminados definitivamente. Estos fármacos pueden tener problemas de manejo en pacientes con alteraciones de la función hepática y en ancianos.

Las contraindicaciones principales de las benzodiazepinas son la *miastenia gravis*, antecedentes de alergia a cualquiera de los fármacos de la misma familia, la insuficiencia respiratoria avanzada, el síndrome de apnea del sueño, la insuficiencia hepática grave y el glaucoma agudo de ángulo estrecho. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de abuso de hipnóticos, insuficiencia renal, reacciones de sensibilidad u otros trastornos psiquiátricos asociados al insomnio.

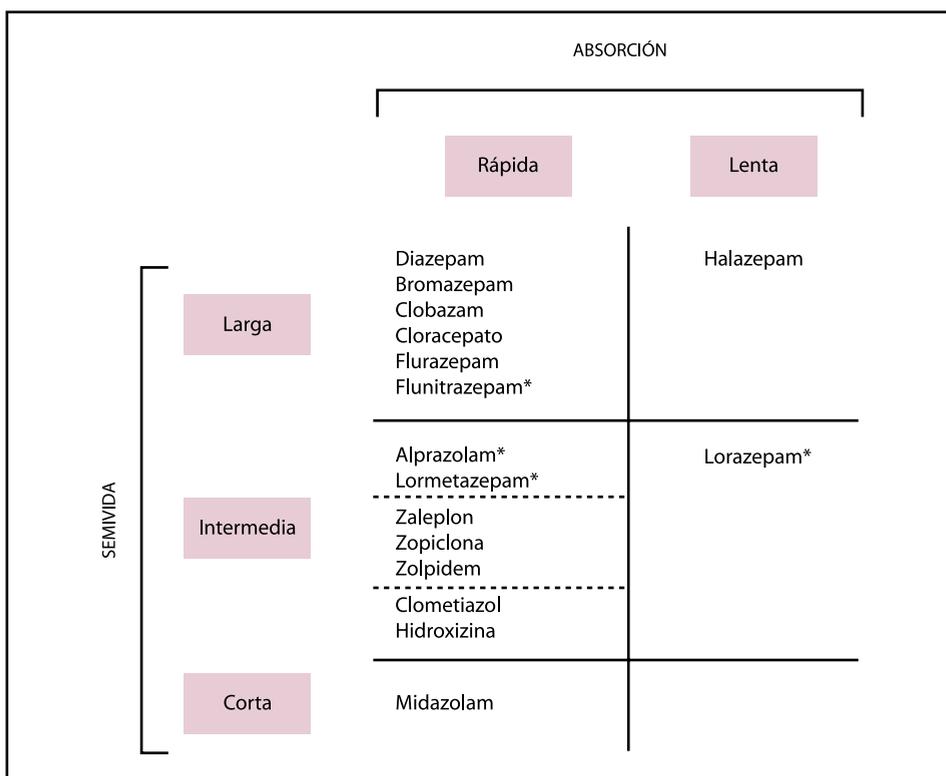


Figura 1. Clasificación de los fármacos hipnóticos en función de su farmacocinética.
* Sin metabolitos activos.

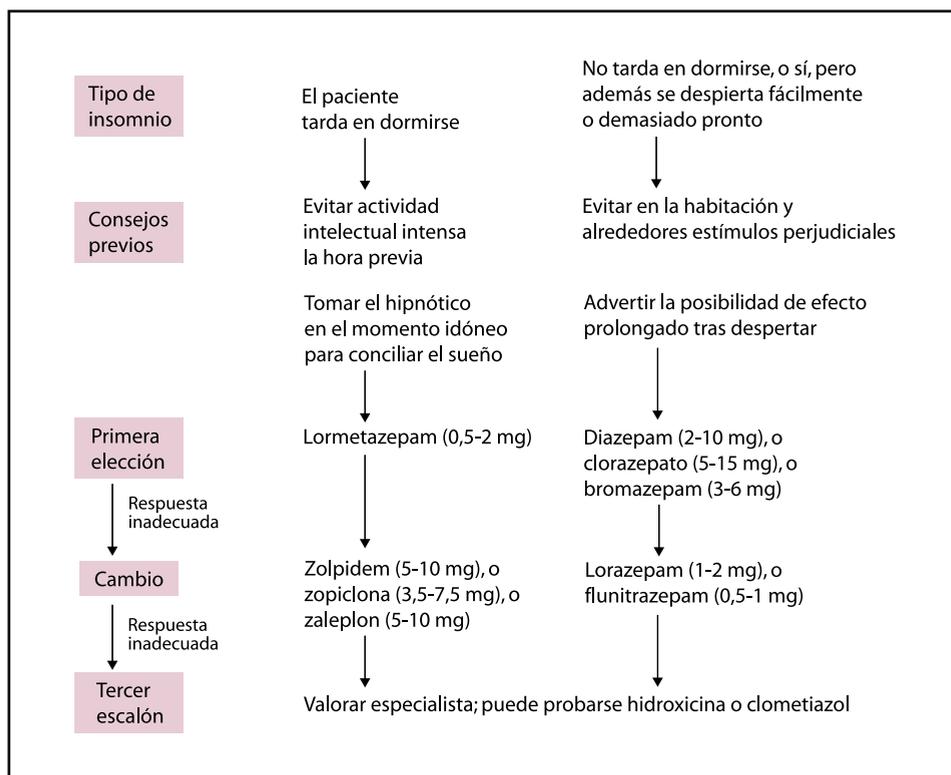


Figura 2. Algoritmo de aplicación de hipnóticos por parte del no especialista. Las dosis son variables en función del síntoma y necesidades (para los ancianos, dosis más bajas).

En la **Figura 2** se presenta un algoritmo de tratamiento inicial, con todas las precauciones y matices que cada caso requiera. Como es lógico, consideraciones como causas, copatología, profesión y muchas otras que no corresponden a esta revisión deben tenerse muy en cuenta^(15,16).

Ansiedad

Aunque pacientes y médicos saben lo que es, conviene definirla con la mayor precisión posible (**Tabla 4**). La clasificación de los síndromes de ansiedad es conocida aunque viene poco al caso: ansiedad generalizada, pánico, fobia social, fobias específicas, estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo⁽¹⁷⁾.

El tratamiento inicial se basa en los ISRS, siendo las benzodiazepinas de segunda elección y a corto plazo. Los casos más graves deben enviarse al especialista.

Depresión

La alta prevalencia de esta alteración obliga a cualquier facultativo a reconocerla (**Tabla 5**). La depresión grave debe enviarse urgentemente al especialista. En casos menos graves, si el no especialista opta por iniciar el tratamiento, los antidepresivos

Tabla 4. Criterios diagnósticos de ansiedad

- Nerviosismo y preocupación excesivos sobre una amplia gama de acontecimientos o actividades, que se prolongan durante más de 6 meses, que al individuo le resultan de difícil control y que provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo
 - Además, se asocian a 3 (o más) de los 6 síntomas siguientes (algunos de los cuales han persistido durante más de 6 meses):
 1. Inquietud o impaciencia
 2. Fatigabilidad fácil
 3. Dificultad para concentrarse o dejar la mente en blanco
 4. Irritabilidad
 5. Tensión muscular
 6. Alteraciones del sueño
 y no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica (por ejemplo, hipertiroidismo) y no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo
-

Tabla 5. Criterios diagnósticos de depresión (DSM-IV)

• Depresión mayor

Presencia de 5 (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa (uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para experimentar placer):

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
 2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
 3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día
 4. Insomnio o hipersomnia casi cada día
 5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día
 6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día
 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados casi cada día
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día
 9. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrentes sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse
-

• Depresión menor

Tres o cuatro síntomas de los anteriores durante al menos 2 semanas

DSM-IV: *Manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales*, 4.^a ed.

más adecuados son los ISRS. En el paciente cardiópata no deben prescribirse, al menos de inicio, los tricíclicos. Otros inhibidores mixtos, como buspirona, mirtazapina y venlafaxina, deben reservarse para casos particulares^(18,19).

El mecanismo de acción básico de los ISRS consiste en la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina presináptica actuando sobre estructuras que regulan las proteínas que la transportan. La selectividad serotoninérgica se correlaciona más con el perfil de efectos adversos que con la eficacia terapéutica de estos fármacos. Además del efecto antidepressivo poseen otros efectos fisiológicos que resultan beneficiosos en pacientes con enfermedad cardiovascular: reducción ligera de la frecuencia cardíaca, disminución de la agregación plaquetaria, disminución de la ira asociada a la depresión; este último efecto sería útil en pacientes con elevados grados de hostilidad o agresividad, frecuentes como es sabido en pacientes con cardiopatía isquémica.

CONCLUSIONES

Sin pretender que los cardiólogos y otros especialistas que atienden a pacientes con cardiopatías se inmiscuyan indebidamente en manejar enfermedades que no les corresponden propiamente, conviene que conozcan las pautas de tratamiento de las enfermedades mentales más comunes y la posibilidad de interacciones entre los fármacos que las controlan y los que se utilizan para las enfermedades cardíacas. Salvo casos muy concretos, no hay interacciones especialmente desfavorables entre fármacos psicoactivos y cardioactivos; en cambio, sí hay gran cantidad de pacientes con enfermedades cardíacas que presentan trastornos psiquiátricos –leves o graves– y muchos con enfermedades psiquiátricas que consultan a los médicos “somáticos” por síntomas relacionados con el área cardiovascular. La cooperación entre los diferentes especialistas es, como siempre, aspecto esencial y primordial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah SU, Iqbal Z, White A, White S. Heart and mind: (2) psychotropic and cardiovascular therapeutics. *Postgrad Med J* 2005; 81: 33-40.
2. Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology* 2004; 174: 477-89.
3. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 575-83.
4. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management. *Encephale* 2005; 31: 507-16.
5. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 243-51.
6. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al, for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
7. Huyse FJ, Touw DJ, Van Schijndel RS, De Lange JJ, Slaets JP. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics* 2006; 47: 8-22.

8. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
9. Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 288-300.
10. Kang EH, Yu BH. Anxiety and beta-adrenergic receptor function in a normal population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 733-7.
11. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 34-57.
12. Morales K, Wittink M, Datto C, DiFilippo S, Cary M, TenHave T, et al. Simvastatin causes changes in affective processes in elderly volunteers. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 70-6.
13. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, López J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62: 753-7.
14. Strain JJ, Karim A, Caliendo G, Alexis JD, Lowe RS, Fuster V. Cardiac drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24: 283-9.
15. Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: A review. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 332-43.
16. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet* 2004; 364: 1959-73.
17. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JRT, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-96.
18. Saiz J, Montes JM. Tratamiento farmacológico de la depresión. *Rev Clin Esp* 2005; 205:233-40.
19. Jiang W, Davidson JR. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2005; 150: 871-81.