

## TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN COMÓRBIDA DESPUÉS DE UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO: METAANÁLISIS DE ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

Ana M. Bueno y Miguel A. Simón  
*Universidad de A Coruña (España)*

### Resumen

La depresión postsíndrome coronario agudo (post-SCA) aumenta el riesgo cardíaco; sin embargo, la eficacia de las terapias antidepresivas para su tratamiento no está suficientemente demostrada. Nuestro objetivo es metaanalizar ensayos controlados con muestras homogéneas que permitan explicar la inconsistencia de los resultados obtenidos hasta el momento. Tras revisar 1525 artículos, dos revisores independientes identificaron 7 estudios que cumplían criterios muy restrictivos para asegurar la homogeneidad de las muestras. Los resultados indicaron que los pacientes tratados con intervenciones de eficacia demostrada para la depresión, reducen sus niveles de trastorno depresivo significativamente más que los sujetos sin este tratamiento, y que existen diferencias significativas en el número de pacientes que reducen los síntomas depresivos de forma clínicamente relevante. Además, se observaron menos eventos cardiovasculares adversos durante el tratamiento, aunque esta diferencia fue mínimamente significativa y no se mantuvo tras el seguimiento. Estos resultados sugieren que la inconsistencia de los datos actualmente disponibles podría deberse a dificultades metodológicas que evidencian la necesidad de nuevas investigaciones que aclaren el efecto del tratamiento de la depresión sobre el pronóstico post-SCA.

**PALABRAS CLAVE:** *enfermedad cardiocoronaria, síndrome coronario agudo, tratamiento de la depresión, metaanálisis.*

### Abstract

Depression post-acute coronary syndrome (ACS) increases the cardiac risk; however, the efficacy of antidepressant therapies for its treatment has not been sufficiently demonstrated. Our aim is to meta-analyze controlled trials with homogeneous samples that allow us to explain the inconsistency of the results obtained so far. After reviewing 1525 articles, two independent reviewers identified 7 studies that met very restrictive criteria to ensure homogeneity of the samples. The results indicated that patients treated with interventions of proven efficacy for the depression, reduce their levels of depressive disorder significantly more than subjects without this treatment and that there are significant differences in the number of patients who reduce depressive symptoms in a

clinically relevant way. In addition, fewer adverse cardiovascular events were observed during treatment, although this difference was minimally significant and was not maintained after the follow-up. These results suggest that the inconsistency of the currently available data could be due to methodological difficulties evidencing the need for further research to clarify the effect of depression treatment on post-ACS prognosis.

KEY WORDS: *coronary heart disease, acute coronary syndrome, depression treatment, meta-analysis.*

## Introducción

En las últimas décadas, un notable volumen de literatura científica sugiere que la depresión aumenta el riesgo de enfermedad coronaria y posteriores eventos coronarios agudos en pacientes con la enfermedad ya establecida (Vaccarino *et al.*, 2020). En esta línea, una reciente revisión de estudios metaanalíticos (Carney y Freedland, 2017) concluye que la depresión clínicamente significativa, definida tanto por diagnósticos de depresión mayor basados en entrevistas, como por puntuaciones en cuestionarios, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, además de asociarse con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca tras la aparición de un primer síndrome coronario agudo (SCA). Más concretamente, el mayor estudio metaanalítico en el que se compararon pacientes con y sin depresión tras un infarto de miocardio (IM), encontró que esta depresión comórbida se asociaba a un riesgo 2,71 veces mayor de mortalidad cardíaca y 1,59 veces mayor de nuevos eventos coronarios; además, esta asociación se mantuvo relativamente estable a lo largo de los 25 años investigados (Meijer *et al.*, 2011).

Por otra parte, los efectos adversos de la depresión parecen ser independientes de otros factores de riesgo coronario, ya que existen datos (Kronish *et al.*, 2009; Meurs *et al.*, 2013) que muestran que la depresión sigue siendo un factor de riesgo significativo, incluso cuando se ajusta por la puntuación del *Global Registry of Acute Coronary Events*, considerada una alternativa de ajuste útil para el gran número de variables que pueden comprometer los resultados de los estudios sobre la depresión como factor de riesgo de mortalidad cardíaca tras un SCA.

La importancia de la depresión como factor de riesgo de cardiopatía coronaria es aún mayor si tenemos en cuenta que su prevalencia en estos pacientes es hasta tres veces superior a la de la población general (Amin *et al.*, 2006; Kang *et al.*, 2015; Lichtman *et al.*, 2014; Thombs *et al.*, 2006); en esta línea, numerosos estudios coinciden en señalar que el trastorno depresivo mayor está presente en alrededor del 20% de los pacientes coronarios (Celano y Huffman, 2011; Doyle *et al.*, 2015) y que más del 40% refieren, al menos, sintomatología depresiva significativa (Carney y Freedland, 2008).

Todas estas evidencias han llevado a incluir en las guías clínicas publicadas por la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*; AHA) (Lichtman *et al.*, 2008) y la Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*; ESC) (Vaccarino *et al.*, 2020) la recomendación de evaluar y tratar la depresión en todos los pacientes con cardiopatía isquémica; sin embargo, hasta la

fecha, no se ha demostrado de forma consistente ni la eficacia de los tratamientos antidepressivos, ni su efecto sobre el pronóstico cardíaco en pacientes post-SCA (Fernandes *et al.*, 2021) e, incluso, se ha cuestionado la necesidad de invertir recursos sanitarios para el cribado de la depresión en la atención cardiovascular (Thombs *et al.*, 2013).

Para aclarar esta aparente contradicción, varios ensayos controlados aleatorizados (ECAs) han investigado los efectos de intervenciones farmacológicas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Glassman *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000) y con mirtazapina (Honig *et al.*, 2007), un antidepressivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, fármacos de elección debido a los efectos cardiotoxicos de los antidepressivos tricíclicos (Raj *et al.*, 2009), así como con programas cognitivo-conductuales de probada eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; O'Neil *et al.*, 2014); sin embargo, el número de ECAs dirigidos a investigar la eficacia del tratamiento de la depresión en pacientes con cardiopatía coronaria y su impacto en los resultados cardíacos ha sido limitado y no parecen arrojar resultados concluyentes (Fernandes *et al.*, 2021).

Por todo ello, en la última década se han realizado, al menos, 9 estudios metaanalíticos de ECAs sobre los efectos de intervenciones farmacológicas y/o psicológicas en pacientes con cardiopatía coronaria con depresión comórbida. En 4 metaanálisis se ha investigado el efecto del tratamiento farmacológico (Dowlati *et al.*, 2010; Fernandes *et al.*, 2021; Mazza *et al.*, 2010; Pizzi *et al.*, 2011), en otros 3 se revisó el tratamiento psicológico (Dickens *et al.*, 2013; Reavell *et al.*, 2018; Ski *et al.*, 2016) y en los 2 restantes se sometieron a estudio ambos tipos de intervención (Baumeister *et al.*, 2011; Tully y Baumeister, 2015).

El número de ECAs identificados y metaanalizados en cada uno de estos trabajos ha oscilado entre 4 (Dowlati *et al.*, 2010; Mazza *et al.*, 2010) y 7 (Dickens *et al.*, 2013), dado que en el trabajo de Reavell (Reavell *et al.*, 2018), aunque se incluyen 12 estudios, en 5 de ellos los participantes tenían depresión o ansiedad. Los resultados de estos estudios han sido contradictorios; así, de los 8 metaanálisis que han evaluado el efecto de los tratamientos sobre las puntuaciones de depresión, comparados con grupos control (placebo o no intervención), en 3 no se encontró un efecto significativo del tratamiento (Baumeister *et al.*, 2011; Dickens *et al.*, 2013; Mazza *et al.*, 2010), mientras que en los 5 restantes sí pudo evidenciarse una eficacia significativa (Dowlati *et al.*, 2010; Pizzi *et al.*, 2011; Reavell *et al.*, 2018; Ski *et al.*, 2016; Tully y Baumeister, 2015).

Para intentar explicar la inconsistencia de estos resultados, algunos autores han propuesto la necesidad de investigar la existencia de un subtipo de depresión, o de síntomas depresivos, específicamente relacionados con el pronóstico post-SCA (Carney y Freedland, 2012a; Carney y Freedland, 2012b; Martens *et al.*, 2010; Smolderen *et al.*, 2009), mientras que otros investigadores, por el contrario, cuestionan que el tratamiento de la depresión sea un objetivo terapéutico adecuado en estos pacientes (Rafanelli *et al.*, 2013).

Ante este estado de la cuestión, antes de iniciar trabajos de investigación que contribuyan a explicar la inconsistencia de las actuales evidencias, quizá deban

tenerse en cuenta varias limitaciones de los estudios metaanalíticos realizados hasta ahora.

En primer lugar, los criterios de elegibilidad utilizados para la selección de los ensayos metaanalizados han permitido el análisis conjunto de muestras categorizadas globalmente como pacientes con enfermedad cardiocoronaria, pero con formas y severidades muy diferentes respecto a la afección cardíaca, desde injerto de *bypass* arterial coronario a simple presencia de aterosclerosis coronaria significativa e, incluso, muestras que incluyen pacientes con insuficiencia cardíaca; este hecho supone una limitación importante, si tenemos en cuenta la recomendación reiterada de que, en pacientes con enfermedad cardiovascular, el cribado y tratamiento de la depresión debe realizarse para poblaciones específicas, ya que los resultados de un grupo de pacientes no pueden generalizarse a otros (*US Preventive Services Task Force*, 2002). Del mismo modo, las muestras han sido muy heterogéneas en cuanto al nivel de depresión de los participantes, desde el diagnóstico clínico estandarizado de trastorno depresivo mayor, hasta aumento de sintomatología depresiva e, incluso, muestras en las que solo el 80% de los sujetos presentaban depresión comórbida (Baumeister *et al.*, 2011; Mazza *et al.*, 2010), lo que implica el estudio de muestras que no presentan, en sentido estricto, la característica de riesgo a investigar.

En segundo lugar, los resultados de los metaanálisis muestran altos niveles de heterogeneidad estadística; concretamente, en 5 de los 7 metaanálisis que informan de este dato, la heterogeneidad fue superior al 50%, lo que hace cuestionable la comparabilidad de los estudios metaanalizados. Solo fue inferior al 20% en dos trabajos (Ski *et al.*, 2016; Tully y Baumeister, 2015), pero en uno de ellos (Ski *et al.*, 2016) no todos los participantes tenían depresión y, en el otro (Tully y Baumeister, 2015), se incluyeron pacientes con cardiopatía coronaria y diabetes.

En definitiva, la elevada heterogeneidad clínica de las muestras, unida a la igualmente elevada heterogeneidad estadística de los resultados metaanalíticos, compromete enormemente los hallazgos de la investigación, sin determinar si la inconsistencia de los resultados se debe a la ausencia de evidencia que apoye la hipótesis en estudio o, por el contrario, se debe a la disparidad de los estudios incluidos. De hecho, cuando el índice de heterogeneidad estadística es superior al 50%, el análisis conjunto de los resultados de los estudios es cuestionable (Higgins y Thompson, 2002).

En cuanto al efecto del tratamiento de la depresión sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica establecida, ninguno de los 6 metaanálisis en los que se han incluido estas variables agrupó más de 5 estudios (Dowlati *et al.*, 2010; Fernandes *et al.*, 2021; Mazza *et al.*, 2010; Pizzi *et al.*, 2011; Ski *et al.*, 2016; Tully y Baumeister, 2015) y solo en dos de ellos se encontró una reducción de “eventos cardíacos adversos mayores” (*Major Adverse Cardiac Events*, MACEs) a corto plazo que no se mantuvo tras diversos períodos de seguimiento (Fernandes *et al.*, 2021; Tully y Baumeister, 2015).

A la vista de lo anteriormente expuesto, la presente revisión metaanalítica pretende, superando las limitaciones señaladas, proporcionar datos que contribuyan a una mejor comprensión del efecto de los tratamientos de la

depresión en pacientes con cardiopatía coronaria. Nuestro objetivo es realizar un metaanálisis de ECAs con criterios de elegibilidad muy restrictivos, dirigidos a la identificación de un conjunto de estudios con muestras homogéneas que ayuden a esclarecer las razones de la inconsistencia en los resultados actualmente disponibles sobre la eficacia de tratamientos antidepresivos en pacientes con enfermedad cardiocoronaria y, asimismo, contribuyan a explicar por qué, a pesar de que la depresión ha sido reconocida como un factor de riesgo de mal pronóstico en estos pacientes (Vaccarino *et al.*, 2020), los procedimientos de reconocida eficacia para el tratamiento de la depresión no han demostrado aún ser más útiles que las intervenciones sin tratamiento o placebo, ni para la reducción significativa de la depresión, ni para la reducción del riesgo de cardíaco.

### Método

Este trabajo se ha realizado siguiendo los principios de la Declaración **PRISMA 2020 (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)**<sup>1</sup> (Page *et al.*, 2021).

#### *Criterios de elegibilidad*

Para ser incluidos en el metaanálisis los estudios debían cumplir los siguientes requisitos: a) ser ECAs con comparación entre grupo de intervención y grupo control de atención habitual, placebo o no tratamiento; b) incluir muestras de pacientes hospitalizados por SCA (IM o angina inestable) con depresión comórbida, identificada por criterios diagnósticos estándar o por presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa según puntos de corte predefinidos en cuestionarios validados; c) utilizar como tratamiento de la depresión intervenciones psicológicas y/o farmacológicas de eficacia demostrada en el tratamiento de la depresión, considerando en este apartado, terapia cognitivo-conductual (TCC) y/o medicación antidepresiva de elección y d) aportar datos de, al menos, medida de línea base y postratamiento de las puntuaciones de depresión.

Se excluyeron los estudios que admitiesen la presencia en los sujetos participantes de otros diagnósticos cardíacos junto con SCA o muestras mixtas de pacientes con y sin depresión, a menos que fuera posible extraer datos para el subgrupo de pacientes solo con SCA y depresión comórbida.

#### *Estrategia de búsqueda y selección de estudios*

Para la identificación de estudios sobre eficacia del tratamiento de la depresión en pacientes post-SCA, en octubre de 2022, se realizaron tres búsquedas diferentes.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y PsycINFO, combinando las palabras clave [*depress\**] y [*myocardial infarction*] o

---

<sup>1</sup> "Ítems de información preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis".

(*heart attack*) o (*unstable angina*) o (*acute coronary syndrome*)]. No se aplicaron restricciones de fecha ni de idioma.

En segundo lugar, se buscaron estudios adicionales mediante la revisión de las referencias incluidas en las revisiones sistemáticas y los estudios metaanalíticos identificados en la búsqueda anterior.

Por último, se revisaron los ensayos clínicos sobre tratamiento de la depresión en pacientes post-SCA con depresión comórbida incluidos en los siguientes registros: Registro central Cochrane de ensayos controlados, Plataforma internacional de registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud y *Clinicaltrials.gov* de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

Posteriormente, tras eliminar duplicidades, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos encontrados y se eliminaron aquellos en los que no se estudiaba la eficacia de ningún tratamiento.

Finalmente, se procedió a revisar el texto completo de los estudios potencialmente relevantes para determinar su adecuación a los criterios de elegibilidad. Dichos criterios fueron aplicados por dos revisores independientes (primer y segundo autor) y se calculó el índice de concordancia  $\kappa$  de Cohen. Los desacuerdos se resolvieron mediante decisión consensuada.

#### *Extracción de datos*

Se analizó el texto completo de cada estudio y se recopilaron los siguientes datos: número de participantes asignados al azar, diagnóstico de SCA (IM o angina inestable), diagnóstico de depresión (método y tiempo desde hospitalización por SCA), tratamiento de la depresión (tipo y duración), grupo de comparación (no tratamiento, atención habitual o placebo), medida de resultados (tipo y tiempo post-SCA). Los datos fueron extraídos por dos revisores independientes, resolviéndose las discrepancias de manera consensuada.

#### *Riesgo de sesgo en los estudios individuales*

El riesgo de sesgo en los estudios incluidos en el metaanálisis se determinó mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados (Higgins *et al.*, 2011). En cada estudio, se asignó un riesgo de sesgo "alto", "bajo" o "poco claro" en los siguientes dominios: "generación de secuencia aleatoria", "ocultación de la asignación", "cegado de pacientes y de personal", "cegado de evaluadores de resultados", "resultados incompletos", "información selectiva" y "otros sesgos".

Respecto a los dominios de cegado, es preciso señalar que, en los estudios sobre la eficacia de intervenciones psicológicas, solo se tuvo en cuenta el cegado de evaluadores de resultados, ya que el de pacientes y personal no es factible en este tipo de estudios.

### *Análisis de datos y síntesis*

En el caso de las variables continuas, medidas con diferentes escalas, el tamaño del efecto se determinó a partir de las medias y desviaciones estándar post-intervención correspondientes a los grupos experimental y control, calculando las diferencias de medias estandarizadas (DME) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Estas puntuaciones finales no se combinaron con las puntuaciones de cambio pre-post, ya que esto solo es adecuado si se utiliza la diferencia de medias no estandarizada como índice del tamaño del efecto, un método válido solo si la variable en cuestión se mide, en todos los casos, con el mismo instrumento. Los datos se agruparon según el modelo de efectos aleatorios, utilizando el método del inverso de la varianza.

Para las variables dicotómicas, se calculó la razón de ventajas (*odds ratio*, OR) y el IC del 95% a partir de las proporciones de eventos correspondientes a los grupos experimental y control. En este caso, para cada variable, se realizó el metaanálisis con el modelo de efectos aleatorios, utilizando el método de Mantel-Haenszel, ya que este procedimiento ha demostrado mejores propiedades estadísticas con datos escasos y tasas de eventos bajas, mientras que en otras situaciones ofrece un resultado similar al método del inverso de la varianza.

Para cada metaanálisis se calculó la heterogeneidad estadística mediante la prueba  $\chi^2$  y la inconsistencia de los resultados (impacto de la heterogeneidad) mediante el índice  $I^2$ .

Todos los análisis se realizaron con el programa informático Cochrane Review Manager RevMan 5.3.

### *Riesgo de sesgo entre estudios*

Con respecto a la calidad metodológica, el riesgo de sesgo entre estudios se evaluó calculando el porcentaje de ellos calificados como de riesgo "alto", "bajo" o "poco claro" en cada uno de los seis dominios de riesgo de la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados (Higgins *et al.*, 2011). Dado que el número de estudios metaanalizados fue inferior a 10, no se utilizaron pruebas de asimetría del gráfico de embudo (*funnel plot*) para la evaluación del sesgo de publicación.

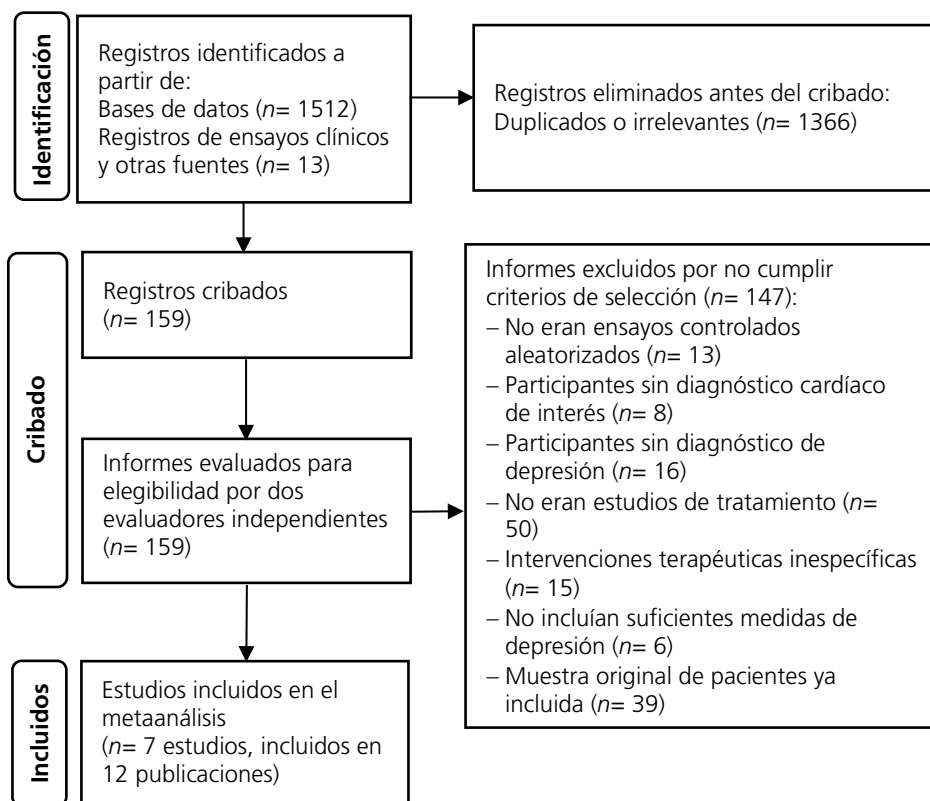
## **Resultados**

### *Resultados de la búsqueda y selección de estudios*

Mediante la búsqueda en bases de datos se identificaron 1512 artículos y, a través de otras fuentes (registros de ensayos clínicos y referencias incluidas en otros metaanálisis), se encontraron 13 artículos adicionales. Tras una revisión inicial de los títulos y resúmenes de los 1525 artículos encontrados, se excluyeron 1366 por no estar relacionados con el objetivo de nuestro trabajo. De los 159 artículos restantes, tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, realizada por dos revisores independientes, 147 fueron excluidos por no cumplir todos los criterios

previamente establecidos; la concordancia entre revisores fue del 95% ( $\kappa = 0,72$ ), concordancia categorizada como “sustancial” en la escala de valoración del índice  $\kappa$  (Landis y Koch, 1977); las discrepancias se resolvieron por consenso entre los revisores. Finalmente, 7 estudios, incluidos en 12 artículos, cumplieron todos los criterios y se incluyeron en el metaanálisis. El diagrama de flujo que describe el proceso de selección de estudios puede verse en la figura 1.

**Figura 1**  
Diagrama de flujo de la selección de estudios



### Características de los estudios

Los estudios incluidos en el presente metaanálisis fueron los siguientes: *Coronary Psychosocial Evaluation Study* (COPES; Davidson et al., 2010), *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease randomized trial* (ENRICH; ENRICH Investigators, 2003), *Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome* (EsDEPACS; Kim et al., 2015), *Myocardial Infarction and Depression - Intervention Trial* (MIND-IT; Honig et al., 2007), *“MoodCare” randomized controlled trial* (O’Neil et al., 2014), *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial* (SADHART;



Glassman *et al.*, 2002) y el estudio de Strik (Strik *et al.*, 2000). La tabla 1 resume las características de estos estudios.

El tamaño de las muestras varió entre 54 y 1332 participantes. El porcentaje de varones en los grupos investigados osciló entre el 46% y el 87,2% y la media de edad entre  $54,1 \pm 11,3$  y  $61,1 \pm 10,6$  años. En 3 estudios los participantes eran pacientes hospitalizados por IM (ENRICHD Investigators, 2003; Honig *et al.*, 2007; Strik *et al.*, 2000), mientras que en 4 ensayos eran muestras mixtas de pacientes hospitalizados por IM o angina inestable (Davidson *et al.*, 2010; Glassman *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2015; O'Neil *et al.*, 2014). Para la selección de la muestra de pacientes con depresión, en 2 estudios se utilizó un cuestionario validado (Davidson *et al.*, 2010; O'Neil *et al.*, 2014), en otros 2 se llevó a cabo un diagnóstico basado en criterios estandarizados (ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002) y, en los 3 restantes, se emplearon ambos métodos (Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000).

Cuatro estudios investigaron la eficacia del tratamiento farmacológico de la depresión mediante ISRS (Glassman *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000) o mirtazapina (Honig *et al.*, 2007), en un ensayo (O'Neil *et al.*, 2014) solo se utilizó TCC y, en los 2 estudios restantes, la intervención incluyó TCC con apoyo farmacológico en pacientes que no respondieron al tratamiento psicológico (ENRICHD Investigators, 2003) o TCC combinada con tratamiento farmacológico (Davidson *et al.*, 2010). En todos los casos, la duración de la intervención fue de aproximadamente 6 meses. Los grupos control recibieron atención habitual (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; O'Neil *et al.*, 2014) o tratamiento placebo (Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000).

Para la evaluación de la depresión pre-post tratamiento, en 4 estudios (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015) se utilizó el "Inventario de depresión de Beck" (*Beck Depression Inventory*, BDI; Beck y Steer, 1993), en un estudio (O'Neil *et al.*, 2014) se administró el "Cuestionario de salud del paciente-9" (*Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9; Kroenke *et al.*, 2001) y en los 2 restantes (Glassman *et al.*, 2002; Strik *et al.*, 2000) se aplicó la "Escala de valoración de la depresión de Hamilton" (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D; Hamilton, 1960). La evaluación pretratamiento se realizó en el primer mes post-SCA (ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; O'Neil *et al.*, 2014), entre 1-3 meses post-SCA (Kim *et al.*, 2015), tras 3 meses de hospitalización por SCA (Davidson *et al.*, 2010) o durante el primer año post-SCA (Honig *et al.*, 2007; Strik *et al.*, 2000). En todos los estudios, la depresión posttratamiento se midió aproximadamente 6 meses después de la evaluación pretratamiento y, en 6 ensayos, (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000) se registró el porcentaje de sujetos que mostraron respuesta al tratamiento (remisión o reducción significativa de la sintomatología depresiva). En ningún caso se realizó una evaluación de seguimiento de las puntuaciones de depresión.

**Tabla 1**  
Características de los estudios incluidos

Estudio	Número de pacientes	Diagnóstico SCA	Diagnóstico de depresión (tiempo desde hospitalización)	Tratamiento (duración)	Grupo control	Resultados (tiempo posSCA)
COPEs (Davidson <i>et al.</i> , 2010; Ye <i>et al.</i> , 2014)	GT: 80 GC: 77	IM; angina inestable	Puntuación BDI $\geq$ 10 (3 meses)	ISRS o TCC (6 meses)	Atención habitual	Puntuación BDI (9 meses) Respuesta al tratamiento (9 meses) MACE (9 y 21 meses)
ENRICHD* (Enrichd investigators, 2003; Carney <i>et al.</i> , 2004)	GT: 697 GC: 635	IM	Criterios DSM-IV (1 <sup>er</sup> mes)	TCC con o sin ISRS (6 meses)	Atención habitual	Puntuación BDI (6 meses) Respuesta al tratamiento (6 meses) MACE (12 meses)
EsDEPACS (Kim <i>et al.</i> , 2015; Kim <i>et al.</i> , 2018)	GT: 108 GC: 109	IM; angina inestable	Criterios DSM-IV Puntuación BDI $\geq$ 10 (1 <sup>os</sup> 3 meses)	ISRS (6 meses)	Placebo	Puntuación BDI (6-9 meses) Respuesta al tratamiento (6-9 meses) MACE (6-9 meses; 8 años)
MIND-IT* (Honig <i>et al.</i> , 2007)	GT: 47 GC: 44	IM	Criterios DSM-IV Puntuación BDI $\geq$ 10 (1 <sup>os</sup> 12 meses)	Mirtazapina (6 meses)	Placebo	Puntuación BDI (6-18 meses) Respuesta al tratamiento (6-18 meses) MACE (6-18 meses)
"MoodCare" (O'Neil <i>et al.</i> , 2014; O'Neil <i>et al.</i> , 2015)	GT: 61 GC: 60	IM; angina inestable	Puntuación 5-19 PHQ-9 (durante hospitalización)	TCC (6 meses)	Atención habitual	Puntuación PHQ-9 (6 meses)
SADHART (Glassman <i>et al.</i> , 2002; Glassman <i>et al.</i> , 2009)	GT: 186 GC: 183	IM; angina inestable	Criterios DSM-IV (1 <sup>er</sup> mes)	ISRS (6 meses)	Placebo	Puntuación HAM-D (6 meses) Respuesta al tratamiento (6 meses) MACE (6 meses; 7 años)
Strik <i>et al.</i> , 2000	GT: 27 GC: 27	IM	Criterios DSM-III-R Puntuación HAM-D $>$ 17 (3-12 meses)	ISRS (6 meses)	Placebo	Puntuación HAM-D (9-18 meses) Respuesta al tratamiento (9-18 meses) MACE (9-18 meses)

Notas: \*Subgrupo de pacientes que cumplan criterios de elegibilidad. COPEs= *Coronary Psychosocial Evaluation Study*; ENRICHD= *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*; EsDEPACS= *Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome*; MIND-IT= *Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial*; SADHART= *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*. SCA= síndrome coronario agudo; GT= grupo de tratamiento; GC= grupo control; IM= infarto de miocardio; BDI= Inventario de depresión de Beck; ISRS= inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCC= terapia cognitivo-conductual; MACE= eventos cardíacos adversos mayores; DSM= *Diagnostic and statistical manual*; PHQ-9= Cuestionario de salud del paciente-9; HAM-D= Escala de valoración de la depresión de Hamilton.

El registro de datos sobre MACEs con resultado de hospitalización o muerte, ocurridos durante el tratamiento, se incluyó en 6 estudios (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000); además, 4 de ellos (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2015) informaron de ocurrencia de MACEs tras periodos de seguimiento de 6 meses (ver Carney *et al.*,

2004), 1 año (ver Ye *et al.*, 2014), 7 años (ver Glassman *et al.*, 2009) y 8 años (ver Kim *et al.*, 2018).

### *Riesgo de sesgo en los estudios individuales*

El riesgo de sesgo en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis puede verse en la tabla 2.

**Tabla 2**  
Riesgo de sesgo en los estudios

Estudio	Generación de secuencia aleatoria	Ocultación de la asignación	Cegado de pacientes y personal	Cegado de evaluadores de resultados	Resultados incompletos	Información selectiva	Otros sesgos
COPEs	Bajo	Bajo	No aplicable	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
ENRICHD	Bajo	Bajo	No aplicable	Bajo	Bajo	Alto	Alto
EsDEPACS	Bajo	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro
MIND-IT	Bajo	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro	Alto
"MoodCare"	Bajo	Bajo	No aplicable	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
SADHART	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro	Alto
Estudio de Strik	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto

*Nota:* COPEs= *Coronary Psychosocial Evaluation Study*; ENRICHD= *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*; EsDEPACS= *Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome*; MIND-IT= *Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial*; SADHART= *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*.

Se asignó "alto" riesgo de sesgo a 2 estudios en el dominio "información selectiva" (ENRICHD Investigators, 2003; Strik *et al.*, 2000) y a otros 4 (ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Strik *et al.*, 2000) en el dominio "otros sesgos", debido a un posible conflicto de intereses. Se asignó un riesgo de sesgo "poco claro" a 2 estudios en el dominio "generación de secuencia aleatoria" (Glassman *et al.*, 2002; Strik *et al.*, 2000), a 4 estudios en el dominio "ocultación de la asignación" (Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000), a otros 2 en el dominio "información selectiva" (Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007) y a un estudio en el dominio "otros sesgos" debido a posible conflicto de intereses (O'Neil *et al.*, 2014).

### *Síntomas de depresión y respuesta al tratamiento*

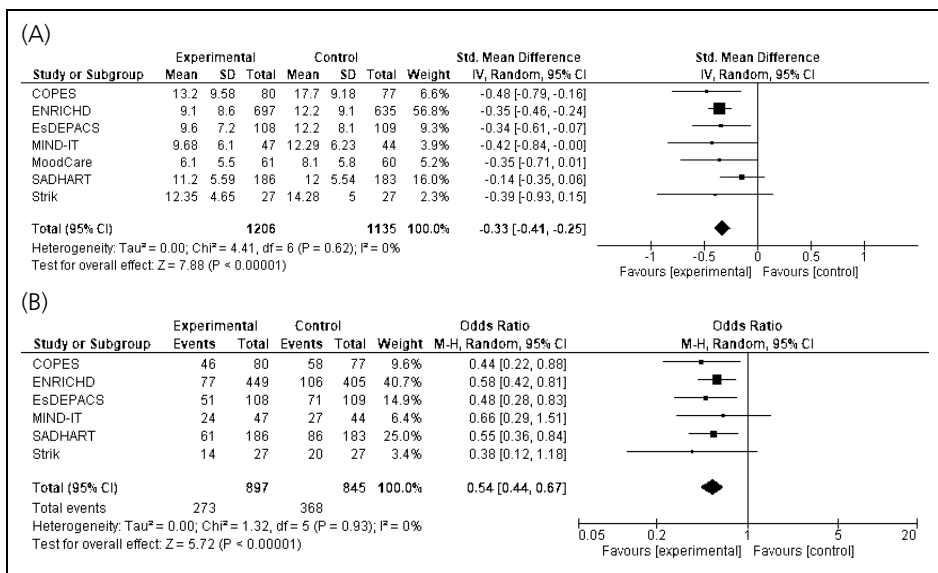
Los 7 estudios analizados incluyeron 2341 participantes, 1206 en los grupos de tratamiento y 1135 en los grupos control. En todos los casos, al final del periodo de intervención, la puntuación de depresión fue menor en el grupo de tratamiento que en la condición control, con tamaños del efecto que oscilaron entre 0,14 y 0,48, aunque solo en 4 estudios la diferencia fue estadísticamente significativa (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015). El tamaño del efecto combinado fue estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento frente a la condición de control

(DME= -0,33; IC 95% [-0,41; -0,25];  $p < 0,001$ ). La heterogeneidad no fue significativa ( $\chi^2 = 4,41$ ;  $p = 0,62$ ;  $I^2 = 0\%$ ). En la figura 2 puede verse el gráfico de tamaños del efecto (*forest plot*) y los límites de confianza del 95% para todas las intervenciones.

Seis estudios (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000), con un total de 1742 participantes, informaron de datos sobre la respuesta al tratamiento. Al final del periodo de intervención, una mayor proporción de participantes en la condición de control seguía mostrando síntomas de depresión clínicamente significativa (OR= 0,54; IC 95% [0,44; 0,67];  $p < 0,001$ ); la heterogeneidad no fue significativa ( $\chi^2 = 1,32$ ;  $p = 0,93$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (figura 2).

**Figura 2**

Gráficos de tamaño del efecto (*forest plot*) en los diferentes estudios, correspondientes a puntuaciones postratamiento en depresión (A) y número de pacientes sin respuesta al tratamiento (B)



Nota: COPES= Coronary Psychosocial Evaluation Study; ENRICHD= Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease; EsDEPACS= Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome; MIND-IT= Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial; SADHART= Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial.

### Eventos cardíacos adversos mayores (MACEs)

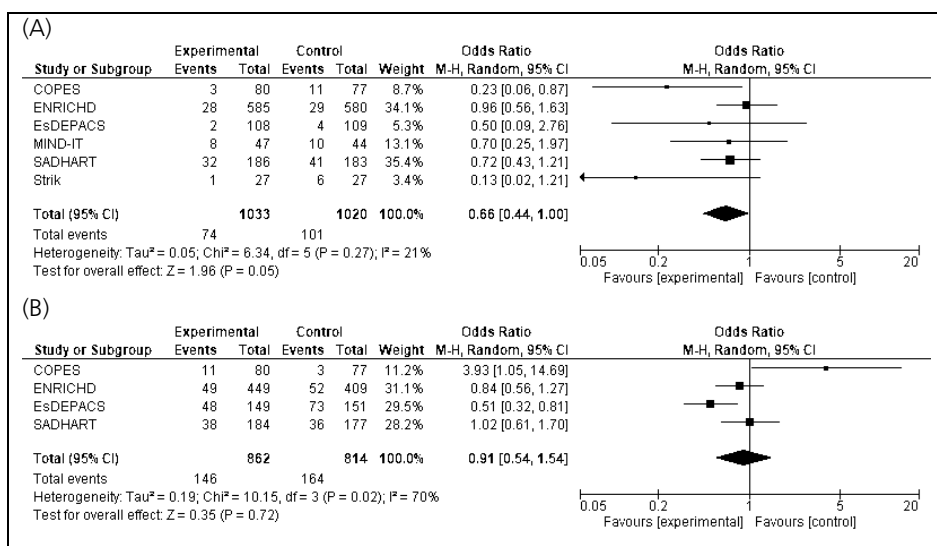
Seis estudios (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Honig *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015; Strik *et al.*, 2000), con un total de 2053 participantes, informaron de MACEs después del tratamiento. En todos ellos, las puntuaciones mostraron menos eventos cardiovasculares en el grupo de

tratamiento frente al grupo control, aunque esta diferencia solo fue significativa en un estudio (Davidson *et al.*, 2010). Las puntuaciones agrupadas mostraron menos eventos en el grupo de tratamiento en comparación con la condición control, aunque esta diferencia fue mínimamente significativa (OR= 0,66; IC 95% [0,44; 1,00];  $p= 0,05$ ); la heterogeneidad no fue significativa ( $\chi^2= 6,34$ ;  $p= 0,27$ ;  $I^2= 21\%$ ) (figura 3).

Solo en 4 estudios se registraron MACES tras diversos periodos de seguimiento que oscilaron entre 1 y 8 años (Davidson *et al.*, 2010; ENRICHD Investigators, 2003; Glassman *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2015). Los resultados mostraron, en 2 estudios, más MACES en el grupo experimental (ver Glassman *et al.*, 2009; Ye *et al.*, 2014) y, en otros 2, mayor número de MACES en el grupo control (ver Carney *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2018). Las puntuaciones agrupadas indicaron la ocurrencia de menos eventos adversos en el grupo de intervención frente al grupo control; esta diferencia no fue significativa (OR= 0,91; IC 95% [0,54; 1,54];  $p= 0,72$ ). La heterogeneidad fue estadísticamente significativa ( $\chi^2= 10,15$ ;  $p= 0,02$ ;  $I^2= 70\%$ ) (figura 3).

**Figura 3**

Gráficos de tamaño del efecto (*forest plots*) en los diferentes estudios, correspondientes a eventos cardíacos adversos mayores (MACE) postratamiento (A) y tras el período de seguimiento (B)

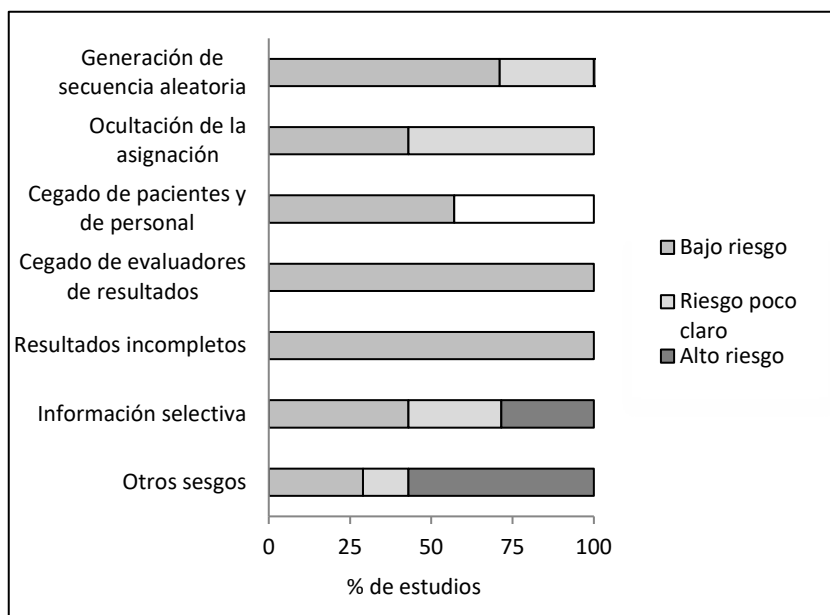


Notas: COPEs= *Coronary Psychosocial Evaluation Study*; ENRICHD= *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*; EsDEPACS= *Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome*; MIND-IT= *Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial*; SADHART= *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*.

### Riesgo de sesgo entre estudios

La aplicación de la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados (Higgins *et al.*, 2011) mostró que ningún estudio fue calificado como de alto riesgo de sesgo en los dominios "generación de secuencia aleatoria", "ocultación de la asignación", "cegado de pacientes y de personal", "cegado de evaluadores de resultados" y "resultados incompletos", aunque, en el 57% de los ensayos, la información sobre la "ocultación de la asignación" no estaba clara. Algunos resultados no se comunicaron, o se comunicaron solo parcialmente, en el 28,5% de los estudios y, por último, en el 57% había un posible conflicto de intereses (figura 4).

**Figura 4**  
Riesgo de sesgo entre estudios



### Discusión

Esta revisión metaanalítica ha investigado los efectos de intervenciones psicológicas y/o farmacológicas para el tratamiento de la depresión y su impacto en la morbilidad y mortalidad post-SCA. Mediante una estrategia de búsqueda exhaustiva, tras revisar 1525 artículos, se han identificado 7 ECAs que cumplieran criterios de elegibilidad muy restrictivos, lo que ha permitido superar la limitación de metaanálisis previos que no han podido responder a la pregunta aquí investigada, debido a que los niveles de heterogeneidad clínica de los estudios incluidos, junto con la heterogeneidad estadística de los resultados obtenidos, ponen en duda la viabilidad de combinar los datos metaanalizados.

Hasta donde hemos podido rastrear mediante la exhaustiva revisión realizada, este sería el primer metaanálisis de resultados de ECAs sobre eficacia del tratamiento de la depresión con muestras de pacientes hospitalizados exclusivamente por SCA (IM o angina inestable) y depresión comórbida determinada por criterios diagnósticos estándar y/o puntos de corte en cuestionarios validados.

Metaanalizando un número de estudios similar a los incluidos en metaanálisis anteriores, los resultados aquí obtenidos indican, con un 0% de heterogeneidad estadística, que los pacientes post-SCA con depresión comórbida, tratados con intervenciones psicológicas y/o farmacológicas de elección para el manejo terapéutico de la depresión, reducen sus niveles de trastorno depresivo significativamente más que los sujetos sin este tratamiento. Asimismo, con total homogeneidad de resultados, este metaanálisis muestra diferencias significativas entre grupo experimental y grupo control en número de pacientes que reducen sus síntomas depresivos de forma clínicamente relevante. Por tanto, la inconsistencia en los resultados, observada en estudios previos sobre la eficacia del tratamiento de la depresión comórbida en pacientes post-SCA, no se confirma en nuestro metaanálisis; por el contrario, los resultados indican consistentemente que la intervención es superior a la no intervención o al tratamiento placebo.

Sin embargo, de acuerdo con estudios metaanalíticos anteriores, es importante señalar que la diferencia, aunque muy consistente, es clínicamente modesta, debido principalmente a la mejoría de la sintomatología depresiva en el grupo control. Este resultado podría responder al hecho de que, aunque los criterios de selección de los estudios en nuestro metaanálisis han reducido en gran medida la heterogeneidad clínica respecto al nivel de gravedad del trastorno depresivo de los participantes, existe una notable diferencia entre las características de esta variable en sujetos incluidos en ECAs sobre tratamiento de la depresión post-SCA y los que conforman las muestras en ECAs sobre eficacia de tratamientos antidepressivos en sujetos sin esta patología coronaria. En esta línea, debe tenerse en cuenta que, en general, tal y como señalan Glassman *et al.* (2002), los ensayos sobre eficacia de tratamientos antidepressivos incluyen sujetos que demandan tratamiento, puntúan al menos 18 puntos en la escala HAM-D y, en su mayoría, llevan deprimidos muchos meses; mientras que los pacientes participantes en ensayos sobre eficacia de tratamientos antidepressivos tras un SCA, por lo general, no buscan tratamiento, son abordados en la unidad de cuidados coronarios días después de la hospitalización para el cribado de la depresión y sus síntomas, no solo son menos graves sino que, lo que es más importante, llevan presentes solo 2-3 semanas. En estas condiciones puede resultar problemático demostrar la eficacia de los tratamientos antidepressivos. De hecho, cuando los resultados se han analizado por subgrupos según la gravedad y persistencia de los síntomas depresivos, solo se han encontrado diferencias significativas, respecto a grupos control, en los sujetos con depresión más grave y persistente (Kim *et al.*, 2015; O'Neil *et al.*, 2014).

Además, es muy importante señalar que los resultados de nuestro metaanálisis muestran que el número de pacientes en los que se observa una remisión relevante de la sintomatología depresiva tras el tratamiento es,

consistente y significativamente, mayor en el grupo de sujetos tratados, pero un porcentaje entre el 26-75% de los sujetos del grupo control y entre el 18-58% en el grupo experimental, no presentan respuesta al tratamiento. Creemos que la explicación de este hallazgo es especialmente importante, porque puede deberse a que la mayoría de los estudios no han prestado suficiente atención a una variable de gran relevancia en este campo que se analiza a continuación.

En pacientes post-SCA es muy frecuente una reacción de adaptación con sintomatología depresiva que tiene una remisión espontánea de más del 50% a los tres meses, mientras que aproximadamente otra mitad de los sujetos post-SCA con depresión comórbida persisten con trastorno depresivo o recaen un año después (Glassman *et al.*, 2002). La confusión y mezcla de estos dos cursos de la sintomatología depresiva en las muestras de estudios que han intentado determinar la eficacia del tratamiento de la depresión y su impacto en la morbilidad y mortalidad post-SCA podrían explicar los resultados obtenidos. Así, pudiera ocurrir que, en efecto, el tratamiento redujera la sintomatología depresiva y lograra la remisión en algunos pacientes, pero sin más efecto que la remisión espontánea (que se observaría claramente en los sujetos del grupo control), mientras que, paralelamente, en otros pacientes el tratamiento tendría un efecto significativamente mayor que el no tratamiento; de esta forma, al tomar conjuntamente los resultados de ambos tipos de pacientes, se obtendría el modesto efecto del tratamiento encontrado en la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha (Thombs *et al.*, 2008), llevando a algunos autores a plantear la necesidad de investigar la existencia de un subtipo de depresión o sintomatología depresiva específica de alto riesgo en pacientes con enfermedad cardiocoronaria (Carney y Freedland, 2012a; Carney y Freedland, 2012b; Martens *et al.*, 2010; Smolderen *et al.*, 2009) o a considerar, por el contrario, que la depresión no es un objetivo terapéutico de interés para estos pacientes (Rafanelli *et al.*, 2013).

Por otro lado, en cuanto al efecto del tratamiento sobre la morbilidad y mortalidad post-SCA a corto plazo, solo un estudio (Davidson *et al.*, 2010) encontró una pequeña diferencia significativa entre el grupo de intervención y la condición control en los MACEs registrados al finalizar el tratamiento, mientras que en el resto, aunque en todos ellos el número de eventos fue mayor en el grupo control, la diferencia no alcanzó significación estadística, por lo que el resultado metaanalítico no permite extraer conclusiones firmes al respecto. Además, solo en 4 estudios se evaluaron los MACEs tras periodos prolongados de seguimiento, hallándose diferencias significativas en 2 de ellos; pero mientras en uno se encontró mayor morbilidad en el grupo control (Kim *et al.*, 2018), en el otro, la mayor morbilidad se registró en el grupo experimental (Ye *et al.*, 2014). Así, el metaanálisis no señala diferencias significativas en esta variable, siendo la inconsistencia de los resultados muy elevada, a pesar de la homogeneidad clínica de las muestras estudiadas.

Estos resultados, coincidentes con los encontrados en metaanálisis previos, no permiten extraer conclusiones sobre la relación entre el tratamiento de la depresión y el pronóstico cardíaco en pacientes post-SCA, probablemente debido a las importantes limitaciones metodológicas de los estudios al respecto. En este



sentido, junto al escaso número de trabajos realizados, es importante tener en cuenta que, si el trastorno que se ha mostrado como factor de riesgo de infarto recurrente y muerte es el trastorno depresivo mayor (persistente y recurrente) y no la reacción de adaptación con sintomatología depresiva frecuentemente encontrada en pacientes post-SCA, entonces es posible que el tratamiento de la depresión no muestre efectos significativos en la reducción del riesgo, debido a que algunos pacientes incluidos en los estudios no presentan la característica de riesgo investigada. Además, esto se ve exacerbado por el hecho de que las investigaciones realizadas para determinar el efecto del tratamiento de la depresión en pacientes post-SCA (a corto plazo) sobre la mortalidad en años posteriores (a largo plazo), sorprendentemente no han incluido medidas de seguimiento de la sintomatología depresiva que, con alta probabilidad, se habrá presentado y actuado como factor de mal pronóstico, al menos en algunos sujetos del grupo experimental para los que no se ha implementado el tratamiento adecuado indicado en pacientes con depresión grave y recurrente que constituyen el grupo de riesgo de morbilidad y mortalidad post-SCA. De hecho, ya se ha señalado en esta dirección al considerar que la eficacia de los tratamientos para la depresión en pacientes cardíacos incluidos en las investigaciones en este campo podría verse potenciada si el tratamiento fuera más prolongado (Davidson *et al.*, 2010).

El pequeño número de ECAs disponibles y la imposibilidad de analizar el sesgo de publicación de los estudios metaanalizados son limitaciones de nuestro trabajo que deben tenerse en cuenta; no obstante, los resultados aquí obtenidos parecen respaldar la conclusión de Carney y Freedland (2017) de que puede ser prematuro iniciar una línea de investigación para identificar subtipos de depresión de particular riesgo de eventos cardíacos y desarrollar tratamientos específicos para ellos. En su lugar, las investigaciones futuras tal vez deberían centrarse en estudios sobre la eficacia de los tratamientos actualmente disponibles para la depresión que, superando las limitaciones de trabajos anteriores, incluyan muestras suficientemente grandes y clínicamente homogéneas de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo persistente al menos dos meses después de la ocurrencia de un SCA. Además, siguiendo la recomendación de Carney y Freedland (2017), el trabajo futuro debería incluir medidas repetidas de depresión durante largos períodos de seguimiento posteriores al evento cardíaco inicial; esto permitiría determinar cuánta exposición a la depresión es necesaria para aumentar el riesgo de MACEs y analizar la eficacia del tratamiento de episodios depresivos recurrentes durante ese período de seguimiento. De esta forma, podrían extraerse conclusiones sobre el efecto del tratamiento de la depresión sobre la morbilidad y mortalidad post-SCA que, hasta la fecha, no se ha demostrado de forma concluyente.

En definitiva, tal y como ha señalado recientemente la Sociedad Europea de Cardiología en su documento sobre depresión y cardiopatía coronaria, resulta necesario seguir investigando para determinar si los tratamientos de eficacia probada para la depresión pueden mejorar el pronóstico de la cardiopatía coronaria y si subgrupos específicos de pacientes pueden beneficiarse más de dichos tratamientos (Vaccarino *et al.*, 2020). En este sentido, si se confirman las

hipótesis aquí presentadas, podría estar justificada la recomendación de evaluar la depresión comórbida en todos los pacientes post-SCA para identificar, entre el alto porcentaje de ellos con síntomas depresivos, a aquellos que puedan beneficiarse de un tratamiento antidepresivo mínimo en los primeros meses tras la hospitalización y aplicar intervenciones más potentes solo en aquellos pacientes con trastorno depresivo más grave y persistente asociado a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca.

## Referencias

- Amin, A. A., Jones, A. M., Nugent, K., Rumsfeld, J. S. y Spertus, J. A. (2006). The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome. *American Heart Journal*, 152(5), 928-934.
- Baumeister, H., Hutter, N. y Bengel, J. (2011). Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD008012.
- Beck, A. T. y Steer, R. A. (1993). *Manual for the Beck Depression Inventory*. Psychological Corporation.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Freedland, K. E., Youngblood, M., Veith, R. C., Burg, M. M., Cornell, C., Saab, P. G., Kaufmann, P. G., Czajkowski, S. M., Jaffe, A. S. y ENRICHD investigators (2004). Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosomatic Medicine*, 66(4), 466-474.
- Carney, R. M. y Freedland, K. E. (2008). Depression in patients with coronary heart disease. *The American Journal of Medicine*, 121(11), S20-S27.
- Carney, R. M. y Freedland, K. E. (2012a). Are somatic symptoms of depression better predictors of cardiac events than cognitive symptoms in coronary heart disease? *Psychosomatic Medicine*, 74(1), 33-38.
- Carney, R. M. y Freedland, K. E. (2012b). Is there a high-risk subtype of depression in patients with coronary heart disease? *Current Psychiatry Reports*, 14, 1-7.
- Carney, R. M. y Freedland, K. E. (2017). Depression and coronary heart disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14(3), 145-155.
- Celano, C. M. y Huffman, J. C. (2011). Depression and cardiac disease: a review. *Cardiology in Review*, 19(3), 130-142.
- Davidson, K. W., Rieckmann, N., Clemow, L., Schwartz, J. E., Shimbo, D., Medina, V., Albanese, G., Kronish, I., Hegel, M. y Burg, M. M. (2010). Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 170(7), 600-608.
- Dickens, C., Cherrington, A., Adeyemi, I., Roughley, K., Bower, P., Garrett, C., Bundy, C. y Coventry, P. (2013). Characteristics of psychological interventions that improve depression in people with coronary heart disease: a systematic review and meta-regression. *Psychosomatic Medicine*, 75(2), 211-221.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W. L., Reim, E. K. y Lanctot, K. L. (2010). Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(2), 91-99.
- Doyle, F., McGee, H., Conroy, R., Conradi, H. J., Meijer, A., Steeds, R., Sato, H., Stewart, D. E., Parakh, K., Carney, R., Freedland, K., Anselmino, M., Pelletier, R., Bos, E. y de Jonge, P. (2015). Systematic review and individual patient data meta-analysis of sex

- differences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction: a MINDMAPS study. *Psychosomatic Medicine*, 77(4), 419-428.
- ENRICH Investigators (2003). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*, 289(23), 3106-3116.
- Fernandes, N., Prada, L., Rosa, M. M., Ferreira, J. J., Costa, J., Pinto, F. J. y Caldeira, D. (2021). The impact of SSRIs on mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease and depression: systematic review and meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology*, 110, 183-193.
- Glassman, A. H., Bigger, J. T. y Gaffney, M. (2009). Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 1022-1029.
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger Jr, J. T., Krishnan, R. R., van Zyl, L. T., Swenson, J. R., Finkel, M. S., Landau, C., Shapiro, P. A., Pepine, C. J., Mardekian, J., Harrison, W. M. y Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) group (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288(6), 701-709.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23(1), 56-62.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L. y Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*, 343, d5928.
- Higgins, J. P. y Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539-1558.
- Honig, A., Kuyper, A. M., Schene, A. H., van Melle, J. P., de Jonge, P., Tulner, D. M., Schins, A., Crijns, H. J., Kuijpers, P. M., Vossen, H., Lousberg, R. y Ormel, J. (2007). Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosomatic Medicine*, 69(7), 606-613.
- Kang, H. J., Stewart, R., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Hong, Y. J., Ahn, Y., Jeong, M. H., Yoon, J. S. y Kim, J. M. (2015). Predictors of depressive disorder following acute coronary syndrome: results from K-DEPACS and EsDEPACS. *Journal of Affective Disorders*, 181, 1-8.
- Kim, J. M., Bae, K. Y., Stewart, R., Jung, B. O., Kang, H. J., Shin, I. S., Hong, Y. J., Kim, J. H., Shin, H. Y., Kang, G., Ahn, Y., Kim, J. K. Jeong, M. H. y Yoon, J. S. (2015). Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome: a 24-week double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(1), 62-68.
- Kim, J. M., Stewart, R., Lee, Y. S., Lee, H. J., Kim, M. C., Kim, J. W., Kang, H. J., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Hong, Y. J., Kim, J. H., Ahn, Y., Jeong, M. H. y Yoon, J. S. (2018). Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*, 320(4), 350-357.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L. y Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606-613.
- Kronish, I. M., Rieckmann, N., Schwartz, J. E., Schwartz, D. R. y Davidson, K. W. (2009). Is depression after an acute coronary syndrome simply a marker or known prognostic factors for mortality? *Psychosomatic Medicine*, 71(7), 697-703.
- Landis, J. R. y Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-174.

- Lichtman, J. H., Bigger Jr, J. T., Blumenthal, J. A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P. G., Lespérance, F., Mark, D. B., Sheps, D. S., Taylor, C. B. y Froelicher, E. S. (2008). Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*, 118(17), 1768-1775.
- Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Doering, L. V., Frasure-Smith, N., Freedland, K. E., Jaffe, A. S., Leifheit-Limson, E. C., Sheps, D. S., Vaccarino, V. y Wulsin, L. (2014). Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(12), 1350-1369.
- Martens, E. J., Hoen, P. W., Mittelhaeuser, M., de Jonge, P. y Denollet, J. (2010). Symptom dimensions of post-myocardial infarction depression, disease severity and cardiac prognosis. *Psychological Medicine*, 40(5), 807-814.
- Mazza, M., Lotrionte, M., Biondi-Zoccai, G., Abbate, A., Sheiban, I. y Romagnoli, E. (2010). Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 24(12), 1785-1792.
- Meijer, A., Conradi, H. J., Bos, E. H., Thombs, B. D., van Melle, J. P. y de Jonge, P. (2011). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General Hospital Psychiatry*, 33(3), 203-216.
- Meurs, M., Zuidersma, M., Dickens, C. y de Jonge, P. (2013). Examining the relation between post myocardial infarction depression and cardiovascular prognosis using a validated prediction model for post myocardial mortality. *International Journal of Cardiology*, 167(6), 2533-2538.
- O'Neil, A., Taylor, B., Hare, D. L., Sanderson, K., Cyril, S., Venugopal, K., Chan, B., Atherton, J. J., Hawkes, A., Walters, D. L. y Oldenburg, B. (2015). Long-term efficacy of a tele-health intervention for acute coronary syndrome patients with depression: 12-month results of the MoodCare randomized controlled trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(9), 1111-1120.
- O'Neil, A., Taylor, B., Sanderson, K., Cyril, S., Chan, B., Hawkes, A. L., Hare, D. L., Jelinek, M., Venugopal, K., Atherton, J. J., Amerena, J., Grigg, L., Walters, D. L., Oldenburg, B. y MoodCare investigator team (2014). Efficacy and feasibility of a tele-health intervention for acute coronary syndrome patients with depression: results of the "MoodCare" randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*, 48(2), 163-174.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372, n71.
- Pizzi, C., Rutjes, A. W. S., Costa, G. M., Fontana, F., Mezzetti, A. y Manzoli, L. (2011). Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 107(7), 972-979.
- Rafanelli, C., Sirri, L., Grandi, S. y Fava, G. A. (2013). Is depression the wrong treatment target for improving outcome in coronary artery disease? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(5), 285-291.

- Raj, S. R., Stein, C. M., Saavedra, P. J. y Roden, D. M. (2009). Cardiovascular effects of noncardiovascular drugs. *Circulation*, 120(12), 1123-1132.
- Reavell, J., Hopkinson, M., Clarkesmith, D. y Lane, D. A. (2018). Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 80(8), 742-753.
- Ski, C. F., Jelinek, M., Jackson, A. C., Murphy, B. M. y Thompson, D. R. (2016). Psychosocial interventions for patients with coronary heart disease and depression: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15(5), 305-316.
- Smolderen, K. G., Spertus, J. A., Reid, K. J., Buchanan, D. M., Krumholz, H. M., Denollet, J., Vaccarino, V. y Chan, P. S. (2009). The association of cognitive and somatic depressive symptoms with depression recognition and outcomes after myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2(4), 328-337.
- Strik, J. J., Honig, A., Lousberg, R., Lousberg, A. H., Cheriex, E. C., Tuynman-Qua, H. G., Kuijpers, P. M., Wellens, H. J. J. y Van Praag, H. M. (2000). Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 783-789.
- Thombs, B. D., Bass, E. B., Ford, D. E., Stewart, K. J., Tsilidis, K. K., Patel, U., Fauerbach, J. A., Bush, D. E. y Ziegelstein, R. C. (2006). Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction: review of the evidence. *Journal of General Internal Medicine*, 21, 30-38.
- Thombs, B. D., de Jonge, P., Coyne, J. C., Whooley, M. A., Frasure-Smith, N., Mitchell, A. J., Zuidersma, M., Eze-Nliam, C., Lima, B. B., Smith, C.G., Soderlund, K. y Ziegelstein, R. C. (2008). Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*, 300(18), 2161-2171.
- Thombs, B. D., Roseman, M., Coyne, J. C., de Jonge, P., Delisle, V. C., Arthurs, E., Levis, B. y Ziegelstein, R. C. (2013). Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. *PLoS one*, 8(1), e52654.
- Tully, P. J. y Baumeister, H. (2015). Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal open*, 5(12), e009128.
- US Preventive Services Task Force (2002). Screening for depression: recommendations and rationale. *Annals of Internal Medicine*, 136(10), 760-764.
- Vaccarino, V., Badimon, L., Bremner, J. D., Cenko, E., Cubedo, J., Dorobantu, M., Duncker, D. J., Koller, A., Manfrini, O., Milicic, D., Padro, T., Pries, A. R., Quyyumi, A. A., Tousoulis, D., Trifunovic, D., Vasiljevic, Z., de Wit, C., Bugiardini, R. y ESC scientific document group reviewers (2020). Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal*, 41(17), 1687-1696.
- Ye, S., Shaffer, J. A., Rieckmann, N., Schwartz, J. E., Kronish, I. M., Ladapo, J. A., Whang, W., Burg, M. M. y Davidson, K. W. (2014). Long-term outcomes of enhanced depression treatment in patients with acute coronary syndromes. *The American Journal of Medicine*, 127(10), 1012-1016.

RECIBIDO: 4 de abril de 2023

ACEPTADO: 6 de septiembre de 2023