

Relación entre Depresión, Nivel de BNP y Compromiso Ventricular en la Insuficiencia Cardíaca

Vera Barretto Aguiar, Marcelo Eidi Ochiai, Juliano Novais Cardoso, Carlos H Del Carlo, Paulo Cesar Morgado, Robinson Tadeu Munhoz, Antonio Carlos Pereira-Barretto

Hospital Auxiliar de Cotoxó - Instituto do Coração - HC FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: La depresión es una comorbilidad frecuente en la insuficiencia cardíaca (IC), pero los mecanismos relacionados a peor evolución de pacientes deprimidos con IC aun no están aclarados.

Objetivo: Evaluar el papel de la depresión grave en la evolución de los pacientes con IC descompensada.

Métodos: Estudiamos consecutivamente 43 pacientes con IC avanzada y FE < 40,0%, hospitalizados para compensación cardíaca. Los pacientes, después de historia y examen físico, fueron sometidos a exámenes de laboratorio, incluyendo el dosaje de BNP. Después del diagnóstico de depresión, se aplicó la escala de Hamilton-D. Depresión grave fue definida por score igual o mayor que 18. Las variables clínicas-de laboratorio, según la presencia o no de depresión grave, fueron analizadas por la regresión logística. La curva ROC definió el punto de corte para el BNP.

Resultados: Depresión grave o muy grave fue identificada en 24 (55,8%) pacientes. Los pacientes deprimidos graves no difirieron de los no deprimidos en cuanto a la edad, sexo y función renal, pero presentaron menor compromiso cardíaco (FE $23,4 \pm 7,2\%$ vs. $19,5 \pm 5,2\%$; $p = 0,046$) y valores más elevados del BNP ($2.582,8 \pm 1.596,6$ pg/ml vs. $1.206,6 \pm 587,0$ pg/ml; $p < 0,001$). Mientras tanto, los pacientes con BNP mayor que 1.100 pg/ml tuvieron 12,0 (odds ratio [IC 95%] = 2,61 – 55,26) veces más chance de desarrollar cuadros de depresión grave.

Conclusión: Los pacientes con depresión grave presentaron mayor grado de estimulación neurohormonal, a pesar del grado de disfunción ventricular ser menor. Las alteraciones fisiopatológicas relacionadas a la depresión, aumentando la estimulación neurohormonal y las citocinas, probablemente contribuyeron a esa mayor manifestación clínica, aun en presencia de menor daño cardíaco. (Arq Bras Cardiol 2010;95(6):732-737)

Palabras clave: Depresión, comorbilidad, insuficiencia cardíaca, péptidos natriuréticos / análisis.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es reconocida como un síndrome que cursa con alta morbilidad y mortalidad¹⁻³. Tanto la morbilidad como la mortalidad sufren la influencia de las comorbilidades que los pacientes presentan y pacientes con comorbilidades, entre ellas la depresión, evolucionan peor^{1,3}.

En la población en general, de 5,0% a 10,0% de los individuos presentan criterios para el diagnóstico de depresión. En portadores de insuficiencia cardíaca atendidos en ambulatorios, esa prevalencia está entre 11,0% a 25,0%, y en pacientes con IC hospitalizados, aumenta para la franja de 35,0% a 70,0%⁴. La amplia variación en la incidencia es consecuencia de las diferentes técnicas empleadas para el diagnóstico, así como de las características de las poblaciones estudiadas, considerándose la edad, sexo y la intensidad de la IC⁵. De cualquier manera, se observa una fuerte asociación entre la IC y depresión⁶⁻¹³.

La IC y la depresión tienen aspectos fisiopatológicos comunes, ambas aumentando la estimulación del eje hipotálamo – hipófisis adrenal y la actividad simpática, bien como aumentando las citocinas inflamatorias circulantes¹⁴⁻¹⁷. La depresión puede contribuir para el desarrollo de la IC en población susceptible, como también agravar cuadros de IC en aquellos con la enfermedad ya instalada, siendo un predictor de rehospitalizaciones y de mortalidad^{6,7,10,11}.

La alta morbimortalidad puede estar relacionada a la acción sinérgica entre la IC y la depresión en la activación neurohormonal, a factores inflamatorios y a la hipercoagulabilidad^{5,14,15}. La depresión aun influencia negativamente la evolución de la IC por estar asociada a la no adherencia de los pacientes a las recomendaciones médicas, en especial a la toma de las medicaciones¹⁵⁻¹⁷. Los pacientes con IC deprimidos son más sintomáticos, presentándose en clase funcional más elevada y, con frecuencia, tienen peor calidad de vida.

Frente a estos hallazgos, procuramos verificar el papel de la depresión grave en el cuadro clínico de los pacientes con IC avanzada internados, en un hospital terciario, para compensación cardíaca.

Correspondencia: Antônio Carlos Pereira Barretto •

Rua Piave, 103, Morumbi, 05620-010, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: pbarreto@cardiol.br, pereira.barretto@incor.usp.br
Artículo recibido en 26/10/09; revisado recibido en 09/04/10;
aceptado en 24/05/10.

Métodos

En un grande hospital terciario de la ciudad de São Paulo, realizamos un estudio transversal que incluyó consecutivamente 43 pacientes hospitalizados para compensación de insuficiencia cardíaca, para los cuales fue solicitada evaluación psiquiátrica por el clínico. La evaluación psiquiátrica es realizada a criterio del clínico del paciente, no siendo realización de rutina para todos los pacientes.

En la llegada al hospital, todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y sometidos a la evaluación de laboratorio, que incluía un hemograma, hematocrito, dosaje sérico de urea, creatinina, sodio, potasio y dosaje del péptido natriurético del tipo B (BNP).

Fueron incluidos en el estudio pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 0,40, para los cuales fue solicitada evaluación psiquiátrica por el clínico. Fueron criterios de exclusión: *delirium*, demencia, psicosis, trastornos afectivos bipolares, sepsis, neoplasias y creatinina basal > 3,0 mg/dl.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue calculada a través de estudio ecocardiográfico, empleándose el método de Teichholz o Simpson, realizados por lo menos en los 6 meses previos a la internación. El dosaje de BNP fue realizado por el método inmunoensayo por quimioluminiscencia, sistema ADVIA Centaur® (Roche Inc.), expresada en pg/ml.

Los pacientes que presentaban los criterios de inclusión y no presentaban los criterios de exclusión fueron sometidos a evaluación de la depresión a través de la escala de evaluación de depresión de Hamilton – D, versión 17 ítems. En esa escala, los pacientes son considerados de la siguiente forma:

- de 0 la 7 puntos, normales;
- de 8 la 13 puntos, portadores de depresión leve;
- de 14 la 18 puntos, con depresión moderada;
- de 19 la 22 puntos, con depresión grave; y
- 23 el más puntos, con depresión muy grave.

De acuerdo con el resultado de la evaluación de la presencia de depresión, los pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo 1 – constituido por los pacientes con menos de 18 en la escala del test de Hamilton (eutímicos o depresión leve y moderada) y grupo 2 – constituido por los pacientes con escore mayor de 18 (depresión grave o muy grave).

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron expresadas con proporción y porcentaje y las variables continuas fueron expresadas con media y desvío-estándar.

Las comparaciones entre las variables continuas fueron analizadas por el test t de *Student*. El test del qui-cuadrado o el test Exacto de *Fisher* fueron utilizados para evaluar las variables categóricas. Se construyó la curva ROC para análisis del mejor punto de corte entre los niveles de BNP y la evaluación de la intensidad de la depresión. El análisis de regresión logística univariado y múltiple fue utilizado para determinación de los predictores de depresión. Las variables con $p < 0,200$ en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado. El modelo final fue construido

con el procedimiento *stepwise forward*. En el modelo final, permanecieron las variables con $p < 0,05$.

En las comparaciones, las diferencias con valor de $p < 0,05$ fueron consideradas como significativas.

Resultados

En la Tabla 1, presentamos las principales características clínicas de los pacientes.

La edad media de los pacientes fue de $54,3 \pm 15,9$ años.

En esa población, todos se encontraban en clase funcional IV (NYHA), la FEVI media fue de $21,6 \pm 6,6$ y el dosaje de BNP de $1.974 \pm 1.421,9$ pg/ml. Tales hallazgos caracterizan los pacientes como portadores de IC avanzada.

Se constató también que la mayoría de los pacientes con IC y disfunción ventricular sistólica internados para compensación presentaba cuadro de depresión grave o muy grave (24 pacientes – 55,8%).

En la Tabla 2, presentamos los resultados de las variables según la presencia o no de depresión grave o muy grave.

Los pacientes con depresión grave o muy grave no difirieron de los sin depresión o con depresión leve y moderada en cuanto a la edad, sexo y función renal, pero presentaron menor compromiso cardíaco (FEVI $23,4 \pm 7,2\%$ vs. $19,5 \pm 5,2\%$; $p = 0,046$) y valores más elevados del BNP ($2.582,8 \pm 1.596,6$ pg/ml vs. $1.206,6 \pm 587,0$ pg/ml; $p < 0,001$).

Frente a la diferencia en los valores de BNP entre los pacientes con depresión grave o muy grave y los otros, se construyó la curva ROC que identificó, como el mejor nivel de corte, el valor de BNP de 1.100 pg/ml (Área bajo la curva = 0,79), con sensibilidad = 87,5% y especificidad = 63,2%.

Tabla 1 - Principales características clínicas de la población estudiada (frecuencia, media y desvío-estándar)

Variable	Valores
n	43
Edad (media y desvío-estándar)	$54,3 \pm 15,9$
Sexo masculino (%)	26 (60,5%)
Blancos	23 (53,5%)
Cardiomiopatía isquémica	14 (32,6%)
Cardiomiopatía chagásica	14 (32,6%)
CF IV	43 (100%)
FEVI (%)	$21,6 \pm 6,6$
Hemoglobina (g/dl)	$12,9 \pm 2,2$
Hematocrito (%)	$39,3 \pm 6,8$
Urea (mg/dl)	$65,3 \pm 27,4$
Creatinina (mg/dl)	$1,5 \pm 0,4$
Sodio (mEq/l)	$132,2 \pm 6,6$
Potasio (mEq/l)	$4,5 \pm 0,8$
BNP (pg/ml)	$1.974 \pm 1.421,9$
HAMILTON D	$18,1 \pm 9,9$

Tabla 2 - Variables de acuerdo con la presencia o no de depresión grave o muy grave

Escore de Hamilton – D	≥ 18	< 18	p
n	24 (55,8%)	19 (44,2%)	0,055
Edad (años)	53,4 ± 16,4	55,4 ± 15,6	0,761
Sexo masculino (%)	14 (58,3%)	12 (63,1%)	0,856
FEVI	(%)	19,5 ± 5,2	0,046
Hemoglobina (g/dl)	12,8 ± 2,2	13,1 ± 2,3	0,596
Hematocrito (%)	38,9 ± 6,8	39,9 ± 6,8	0,614
Urea (mg/dl)	61,3 ± 27,4	70,6 ± 27,3	0,271
Creatinina (mg/dl)	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,45	0,596
Sodio (mEq/l)	136,4 ± 3,8	136,0 ± 3,8	0,584
Potasio (mEq/l)	4,5 ± 0,8	4,6 ± 0,8	0,786
BNP (pg/ml)	2.582,8 ± 1.596,6	1.206,6 ± 587,0	< 0,001
Log BNP	7,7 ± 0,6	7,0 ± 0,5	< 0,001

En el análisis de regresión logística, el BNP fue la única variable independiente relacionada con el aumento de riesgo de depresión grave, siendo que los pacientes con BNP ≥ 1.100 pg/mL presentaron chance 12,0 veces mayor de desarrollar depresión grave (Tabla 3).

En esa población estudiada, 12/43 (27,9%) pacientes murieron durante la hospitalización, siendo 3/19 (15,7%) del grupo con depresión leve a moderada y 9/24 (37,5%) en el grupo con depresión grave o muy grave (p = 0,115). En el seguimiento de 90 días después de la internación, ocurrieron tres muertes más, una en el grupo con depresión leve a moderada y dos en el grupo con depresión más intensa. En el total, al final de 90 días, 15/43 (34,8%) pacientes fallecieron, siendo 4/19 (21,0%) en el grupo con depresión leve y moderada y 11/24 (45,8%) en el grupo con depresión grave o muy grave (p = 0,090).

Discusión

La IC es una enfermedad que, en las formas avanzadas, evoluciona con alta morbimortalidad¹⁻³. La presencia de comorbilidades puede empeorar la evolución de los pacientes, aumentando aun más la ya elevada morbimortalidad³.

Son reconocidos como factores asociados al peor pronóstico la presencia de anemia, de fibrilación atrial, disfunción tiroidea, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de depresión³.

La depresión es enfermedad de muchos aspectos. Havranek y cols¹⁸ identificó 4 factores independientes relacionados al desarrollo de depresión: vivir solo, abuso de alcohol, pérdida financiera y empeoramiento de la IC¹⁸. La pérdida de soporte social es identificada como uno de los más importantes factores para la depresión, aumentando el riesgo en 3,2 veces en los hombres y 8 veces en las mujeres¹⁸.

La depresión no ha sido analizada sistemáticamente en los pacientes con IC, pero, cuando fue investigada, se constata que es relativamente frecuente entre ellos⁶⁻¹³. En pacientes sin IC, cuadros de depresión mayor son descriptos entre 14,0%-26,0% de los individuos, pero, en los portadores de IC, la incidencia aumenta para la franja de 24,0%-85,0% de los pacientes⁴. Su prevalencia aumenta con la edad, pero nítidamente es agravada por la presencia de IC. La incidencia de depresión no sólo aumenta con la presencia de IC como guarda relación con su gravedad, siendo tanto más frecuente cuanto más sintomática es la IC^{11,12,19}. De esa forma, la frecuencia de cuadros depresivos es mayor en las cohortes de pacientes hospitalizados que entre los pacientes ambulatorios, probablemente reflejo de la mayor gravedad de la IC de los pacientes internados^{6-13,19}. Se constata que la depresión leve puede ser encontrada en la mayoría de los pacientes hospitalizados por descompensación cardíaca, alcanzando 85,0% de los pacientes. La depresión grave es menos frecuente¹².

La depresión no sólo es frecuente en la IC, como los pacientes con IC y depresión tienen un riesgo de morir de dos a tres veces mayor. Los pacientes deprimidos son también hospitalizados cerca de tres veces más y la depresión no retrocede en 1/3 de los pacientes en el primer año de seguimiento. La depresión aumenta los costos del tratamiento en 25,0%-40,0%, así como la tasa de hospitalización, además de empeorar la clase funcional y perjudicar las actividades diarias¹².

En este estudio, procuramos evaluar la relación entre la IC y la depresión en pacientes con IC avanzada. El diagnóstico de depresión es realizado a través de una evaluación psiquiátrica y el test de Hamilton-D auxilia en su graduación,

Tabla 3 - Análisis de regresión logística univariada y múltiple de los predictores de depresión grave en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

Análisis de regresión univariada	Odds ratio	IC 95%	P
Sexo masculino	0,6	0,2 – 1,9	0,345
Edad ≥ 60 años	0,6	0,2 – 1,9	0,352
Raza blanca	1,6	0,5 – 5,2	0,475
Raza negra	4,7	0,5 – 44,6	0,174
Etiología isquémica	1,7	0,5 – 6,3	0,439
Etiología chagásica	0,7	0,2 – 2,5	0,594
Fracción de eyección ≤ 20,0%	0,4	0,1 – 1,4	0,165
Sodio < 135 mEq/L	0,7	0,2 – 2,5	0,594
Creatinina > 1,5 mg/dL	1,3	0,4 – 4,2	0,709
Anemia (Hb < 12 g/L)	2,4	0,7 – 8,7	0,193
BNP ≥ 1.100 pg/ml	12,0	2,6 – 55,3	0,001
Análisis de regresión múltiple			
BNP ≥ 1.100 pg/ml	12,0	2,6 – 55,3	0,001

IC - intervalo de confianza.

transformando la evaluación en números, lo que es útil en investigación científica^{6,8,10,12,14,15}. Con ese test, se gradúa la intensidad de la depresión, siendo que, cuanto mayor el score, mayor la intensidad de la enfermedad. En este trabajo, empleamos el test de Hamilton-D, por su precisión en el diagnóstico de la depresión, por la practicidad en graduarla y por haber demostrado (en varios estudios) que evalúa el grado de gravedad de la depresión.

Nuestra casuística fue compuesta por pacientes con IC avanzada. En el Hospital Auxiliar de Cotoxó, hay un sesgo de gravedad, pues sólo son internados pacientes que no compensaron o no mejoraron con la atención en la Sala de emergencias². En esta población, 55,8% de los pacientes presentaban signos de depresión grave o muy grave, identificados por presentar en el test de Hamilton-D, score superior a 18.

Cuando comparamos nuestros datos a los de la literatura, constatamos que la incidencia de depresión grave entre nuestros pacientes fue más alta que la descrita en los estudios publicados con pacientes con IC^{8,12,15}. Las características de nuestra población, constituida por pacientes con IC bastante acentuada, pueden ser una explicación para tal hallazgo, a consecuencia de la fuerte relación que hay entre la intensidad de la IC y la frecuencia e intensidad de la depresión. La fisiopatología, con aspectos comunes entre la IC y la depresión, puede explicar esa ocurrencia, una vez que tanto la IC como la depresión promueven elevación de los niveles de las neurohormonas y de las citocinas, de tal forma que, actuando juntas, acentúan las alteraciones fisiopatológicas que, a su vez, acentúan las manifestaciones clínicas y la morbimortalidad^{13-17,19}.

Mientras tanto, fue interesante observar que, en nuestro estudio, cuando comparamos pacientes con depresión grave (score de Hamilton-D > 18) con los sin depresión o depresión leve a moderada, aquellos con depresión grave o muy grave presentaban valores más elevados de BNP ($2.582,8 \pm 1.596,6$ pg/ml vs. $1.206,6 \pm 587,0$ pg/ml; $p < 0,001$), indicando una mayor intensidad de manifestaciones de congestión, en contraste con los valores de la fracción de eyección más elevados ($33,4 \pm 7,2\%$ vs. $19,5 \pm 5,2\%$; $p = 0,046$), lo que indica menor compromiso ventricular^{12,13,17-19}. Tales datos pueden ser considerados como una documentación de la referida sinergia entre la IC y la depresión en la génesis de las manifestaciones clínicas de los pacientes con la enfermedad.

Es importante resaltar que no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto al sexo, edad, anemia y función renal, factores estos que, reconocidamente, podrían influenciar en las manifestaciones clínicas y en los niveles de BNP.

Estos resultados difieren en algunos aspectos de los descritos en la literatura. En el estudio HF-ACTION, se observó relación entre las manifestaciones clínicas (más acentuadas) en los pacientes con depresión en relación a los no deprimidos, pero no se observó correlación entre medidas objetivas de la función cardíaca y la presencia de depresión¹⁶. Mientras tanto, en nuestro estudio, constatamos una nítida relación entre la presencia de depresión grave y signos objetivos de mayor

intensidad de congestión (niveles elevados de BNP). Es posible que la actuación sinérgica entre la IC y la depresión, así como la presencia de un mayor número de casos con depresión grave, haya acentuado las manifestaciones clínicas a punto de volverlas diferentes estadísticamente.

De cierto modo, ese menor compromiso miocárdico y la documentación de mayor congestión (BNP más elevado) señalan la importancia que tiene la depresión en la acentuación de las manifestaciones clínicas de los pacientes deprimidos, una vez que, aun con menor compromiso cardíaco, presentan más manifestaciones clínicas. Son datos que explican porque pacientes deprimidos se hospitalizan más que los no deprimidos.

La postura de los pacientes en relación a la enfermedad también contribuye a la génesis de las manifestaciones. Los pacientes deprimidos adhieren menos a las orientaciones no farmacológicas (sal y restricción hídrica) como también a la obediencia al tratamiento medicamentoso^{15,16}. La no adherencia al tratamiento es un factor descripto cada vez más como asociado a la peor evolución²⁰⁻²³.

El conjunto de datos indica fuertemente que la IC acentúa o provoca la depresión, pero lo inverso también es verdadero. May et al⁹, estudiando 13.708 pacientes con enfermedad coronaria sin IC o depresión, pudieron observar en el seguimiento que la IC surgió en 3,6% de los pacientes sin depresión y en 16,4% de los deprimidos⁹. La depresión fue asociada a riesgo ^{1,5} veces mayor de que el paciente presente IC en relación al no deprimido⁹.

En nuestro estudio, pudimos también documentar la IC como causa de depresión. Cuando analizamos los valores de BNP y su relación con la incidencia de depresión grave, pudimos constatar una fuerte relación entre los niveles más elevados del BNP con una mayor incidencia de cuadros de depresión grave o muy grave. A través de la curva ROC, identificamos valores encima de 1.100 pg/ml del BNP como el relacionado a la mayor prevalencia de cuadros depresivos, con 12,0 veces más chance de que esos pacientes con IC desarrollen depresión grave que aquellos con niveles más bajos de BNP (Figura 1).

Considerando que la depresión acentúa las manifestaciones clínicas y empeora la evolución de los pacientes con IC, debemos los clínicos darle más atención, no dejando de verificar si el portador de IC la presenta. La importancia de tal conducta viene creciendo, una vez que hay estudios documentando que, tratándose la depresión, se promueve una mejora en los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes. Algunos estudios también documentaron que tratar la depresión con antidepresivos puede reducir la morbimortalidad de los portadores de IC^{21,24}.

La posibilidad de modificar la historia natural de la enfermedad con el tratamiento de la depresión merece atención. En esta casuística de pacientes con IC avanzada, la mortalidad hospitalaria fue alta (27,9%), siendo que, en los pacientes con depresión grave o muy grave, fue 2,38 veces mayor que en los con depresión leve o moderada (37,5% vs. 15,7%; $p = 0,115$). A pesar de la diferencia de mortalidad, esta no fue significativa. Esos resultados deben ser valorizados con cuidado en consecuencia del tamaño de la casuística, pero son concordantes con lo que la literatura describe en cuanto a peor evolución de los pacientes con depresión²⁵.

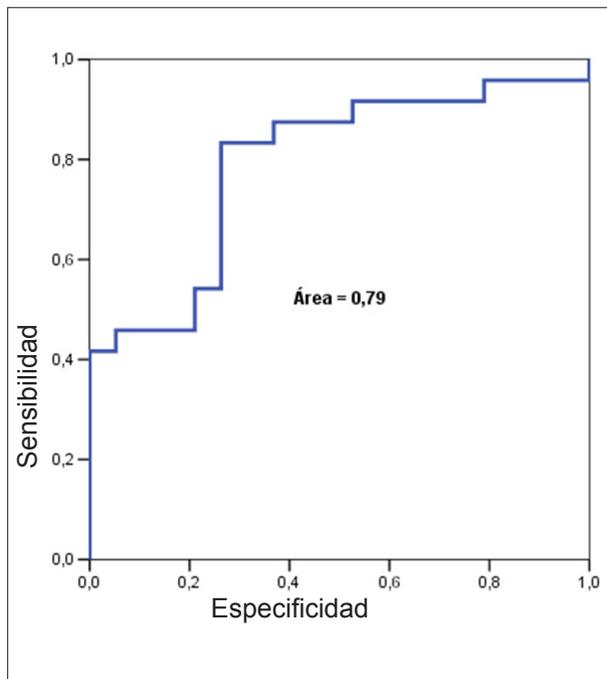


Figura 1 - Curva ROC para determinación del punto de corte de los niveles de BNP para presencia de depresión grave en portadores de IC. BNP \geq 1.100 pg/ml, sensibilidad 87,5% y especificidad de 63,5%.

Los resultados de nuestro estudio demostraron que los cuadros depresivos graves son frecuentes entre los

pacientes con IC avanzada y que su presencia acentúa las manifestaciones de la descompensación cardíaca y su gravedad. El estudio mostró una relación de la depresión con mayor estimulación neurohormonal en la IC evaluada por el BNP, con la depresión acentuando la estimulación neurohormonal y la IC agravando la depresión.

Concluimos que, en la IC avanzada, la prevalencia de depresión es alta, que los pacientes con depresión presentan niveles más elevados de BNP que los no deprimidos, y que, cuanto más descompensado está el paciente, mayor es la chance de presentar depresión grave o muy grave. Esos resultados frente a la pequeña casuística estudiada deben ser considerados como preliminares.

La investigación de la presencia de depresión viene siendo descuidada entre los pacientes con IC, actitud que precisa ser modificada, pues la identificación y el tratamiento de la depresión pueden mejorar la calidad de vida y la evolución de los portadores de IC.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 4 (Suppl D): 50-8.
- Pereira-Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Novaes J, Morgado PC, Munhoz R, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca. Índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91 (5): 335-41.
- Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (supl 1): 1-71.
- 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 (3): 258-71.
- Faris R, Purcell H, Henein MY, Coats AJS. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival and patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4 (4): 541-51.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, Talajic M, Khairy P, Dorian P, et al. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2009; 120 (2): 134-40.
- Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7 (2): 261-7.
- Jiang W, Kuchibhatla M, Clary GL, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, et al. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2007; 154 (1): 102-8.
- May HT, Horne BD, Carlquest JF, Sheng X, Joy E, Catinella AP. Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (16): 1440-7.
- Albert NM, Fonarow GC, Abraham WT, Gheorghiade M, Greenberg BH, Nunez E, et al. Depression and clinical outcomes in heart failure: An OPTIMIZE-HF analysis. *Am J Med*. 2009; 122 (4): 366-73.
- Vaccarino V, Karl 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 (1): 199-205.
- Norra C, Skobel EC, Arndt M, Schauerer P. High impact of depression in heart failure: early diagnosis and treatment options. *Int J Cardiol*. 2008; 125 (2): 220-31.
- Runsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF, et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patient with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (10): 1811-7.
- Ferketich AK, Fergusson JP, Binkley PF. Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J*. 2005; 150 (1): 132-6.
- Morgan AL, Masoudi FA, Havranek EP, Jones PG, Peterson PN, Krumholz HM, et al. Difficulty taking medications, depression, and health status in heart failure patients. *J Card Fail*. 2006; 12 (1): 54-60.
- Gottlieb SS, Kop WJ, Ellis SL, Binkley P, Howlett J, O'Connor C, et al. Relation of depression to severity of illness in heart failure (HF-ACTION). *Am J Cardiol*. 2009; 103 (9): 1285-9.

Artículo Original

17. Sullivan M, Lery WC, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *J Card Fail.* 2004; 10 (5): 390-6.
18. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; 84 (3): 348-50.
19. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and association with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (8): 1527-37.
20. Wu JR, Moser DK, JongMJ, Rayens MK, Chung ML, Riegel B, et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J.* 2009; 157 (2): 285-91.
21. Stork S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G, et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (12): 1236-45.
22. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SR, Schramm TK, Hansen ML, Buch P, et al. Persistent use of evidence based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation.* 2007; 116 (7): 737-44.
23. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, Bistola V, Paraskevidis IA, Adamopoulos S, et al. Clinical and prognostic implications of self-rating depression scales and plasma B-type natriuretic peptide in hospitalized patients with chronic heart failure. *Heart.* 2008; 94 (5): 585-9.
24. Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA, Katzen S, Vesely MR, Greenberg N, et al. A double blind placebo controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J.* 2007; 153 (5): 868-73.
25. Muller-Tasch T, Petters-Klimm F, Schellberg D, Holzapfel N, Barth A, Jünger J, et al. Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic heart failure in general practice. *J Cardiac Fail.* 2007; 13 (10): 818-24.