

# SERTRALINA EN CARDIOLOGÍA: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR, INDICACIONES CLÍNICAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Diego Sarasola



**Roemmers**

CONCIENCIA POR LA VIDA

# Asertral

SERTRALINA

- **Nivel de evidencia A1 en pánico, fobia social y ansiedad generalizada.** <sup>1</sup>
- **El antidepresivo de 1.º elección en cardiología.** <sup>2,3</sup>
- **Indicado en el trastorno disfórico premenstrual.** <sup>4</sup>

NUEVA PRESENTACIÓN



## PRESENTACIONES

**Asertral 50 mg:** comprimidos recubiertos por 30 y por 60.

**Asertral 100 mg:** comprimidos recubiertos por 30 y por 60.

**REFERENCIAS:** **1-** Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012; 16(2):77-84. **2-** Alosaimi FD, Baker BD. Clinical review of treatment options for major depressive disorder in patients with coronary heart disease. Saudi Med J 2012;33:1159-68. **3-** Block DR, Yonkers KA, and Carpenter LL. Sertraline. En: Schatzberg AF//Nemeroff CB edit. Textbook of Psychopharmacology. 4a Ed. Washington: The American Psychiatric Publishing, Inc; 2009; 307-20. **4-** [https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P\\_000001161904.pdf](https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P_000001161904.pdf).

# CONTENIDO

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN CLÍNICA                                              | 3  |
| 2. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA<br>DE LA SERTRALINA EN EL PACIENTE CARDIÓPATA   | 4  |
| 3. PERFIL DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR<br>DE LA SERTRALINA                            | 5  |
| 4. SERTRALINA EN ESCENARIOS CLÍNICOS<br>ESPECÍFICOS                                  | 8  |
| 5. HEMOSTASIA E INTERACCIONES<br>FARMACOLÓGICAS: ANTIAGREGANTES Y<br>ANTICOAGULANTES | 9  |
| 6. MANEJO PRÁCTICO, TITULACIÓN DE DOSIS<br>Y MONITOREO MULTIDISCIPLINARIO            | 10 |
| 7. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS<br>DE INVESTIGACIÓN                                 | 15 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS                                                           | 15 |

**Coordinación de edición:** Carolina Pangas - [editorial@polemos.com.ar](mailto:editorial@polemos.com.ar)

**Diseño y diagramación:** D.I. Pilar Diez - [mdpdiez@gmail.com](mailto:mdpdiez@gmail.com)

**Diseño de tapa:** Silvia Ojeda - [jsilviaojeda@gmail.com](mailto:jsilviaojeda@gmail.com)

# SERTRALINA EN CARDIOLOGÍA: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR, INDICACIONES CLÍNICAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Diego Sarasola**

Médico especialista en Psiquiatría y Psicología Médica.

Director del Instituto de Neurociencias Alexander Luria, La Plata,  
Argentina.

## 1. Introducción y justificación clínica

La comorbilidad entre los trastornos del estado de ánimo y las enfermedades cardiovasculares (CVD) representa uno de los desafíos más complejos y de mayor impacto pronóstico en la práctica clínica contemporánea. Durante décadas, la presencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedades cardiovasculares se interpretó como una respuesta psicológica adaptativa o reactiva al estrés de un evento coronario. Contrario a esta visión que podríamos llamar “psicologista”, la investigación epidemiológica de los últimos treinta años ha transformado este paradigma, consolidando a la depresión como un factor de riesgo primario, independiente y etiopatogénicamente activo en el desarrollo de la aterosclerosis y en la génesis de eventos cardíacos letales (13, 14).

Uno de los primeros registros del vínculo entre patología mental y cardíaca fue realizado por Malzberg en 1937 (15). En este estudio sobre pacientes ingresados por melancolía involutiva, se registró un drástico incremento de la mortalidad general, evidenciando de forma clara que el 40 % de los decesos en este grupo se debieron a patología cardíaca aguda (15). Décadas más tarde se observó en un seguimiento clínico de tres años que los infartos de miocardio (IAM) ocurrían con una frecuencia significativamente mayor en pacientes deprimidos que no fueron tratados adecuadamente (15). Esta evidencia se reforzó en un análisis de los registros sanitarios en Dinamarca sobre más de 6.000 pacientes, y donde la mortalidad por causas cardiovasculares resultó superior en un 50 % en comparación con la población general que no presentaba afecciones del estado de ánimo (16).

La prevalencia del trastorno depresivo mayor en individuos con cardiopatía isquémica establecida o tras un síndrome coronario agudo (SCA) oscila entre el 15 % y el 23 % (1, 2). Inmediatamente después de IAM, aproximadamente un 20 % de los pacientes desarrolla un trastorno depresivo mayor y otro 20 % un trastorno depresivo menor (17). Un seguimiento a 5 años en el Montreal Heart Institute, corroboró que el riesgo de mortalidad cardíaca a largo plazo es directamente proporcional a la grave-

dad inicial de los síntomas depresivos y a su persistencia en el tiempo (18, 19). Aquellos pacientes con empeoramiento o falta de remisión de sus síntomas deprimidos durante el primer año post-IAM mostraron una probabilidad acumulada de supervivencia significativamente menor (18, 19).

La letalidad de esta asociación ha sido respaldada por múltiples estudios de cohortes. Los trabajos clásicos de Frasure-Smith et al., demostraron que la presencia de depresión mayor post-IAM multiplica por un factor de 3 a 4 el riesgo de mortalidad cardíaca a los 6 y 18 meses de seguimiento (20-22). Este impacto es independiente y de magnitud equivalente a los predictores clásicos de morbilidad de la cardiología moderna, tales como la disfunción ventricular izquierda grave (18, 19). Es importante destacar que estos hallazgos no se circunscriben únicamente al post-infarto. Lespérance et al. demostraron en pacientes con angina inestable que la presencia de sintomatología depresiva triplica el riesgo de sufrir un IAM no fatal o muerte cardíaca durante el año posterior al egreso hospitalario (20, 23, 24). Incluso la sintomatología depresiva leve o subclínica incrementa de forma estadísticamente significativa el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas (22, 25).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta vulnerabilidad miocárdica e inestabilidad vascular en el paciente con depresión son complejos y multidimensionales.

En primer lugar, se produce una alteración marcada en el tono del sistema nervioso autónomo (SNA), caracterizado por una hiperactividad sostenida del tono simpático coincidente con una hipofunción del tono parasimpático o vagal (3, 4, 26). La consecuencia de eso es una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y una alteración del control circadiano barorreflejo (3, 4, 26). El tono parasimpático actúa como el amortiguador principal contra la arritmogénesis ventricular (3, 27) por lo que la pérdida de este freno vagal en pacientes con depresión reduce drásticamente el umbral de fibrilación ventricular en presencia de isquemia miocárdica, explicando por qué los pacientes deprimidos exhiben una propensión marcadamente mayor a presentar taquicardias ventriculares (23,8 % en deprimidos frente a un 3,7 % en pacientes no deprimidos) (26, 28).

En segundo lugar, la depresión mayor se asocia de forma independiente con un estado inflamatorio crónico de bajo grado y algo que podríamos llamar “ambiente procoagulante”. En el estudio poblacional ATTICA, se demostró una correlación lineal y positiva entre la gravedad de la depresión y la elevación plasmática de marcadores clave de la cascada inflamatoria y de la aterotrombosis, incluyendo la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el fibrinógeno y el recuento total de leucocitos (5, 29, 30). Este estado inflamatorio altera la estabilidad de la placa de atheroma, promueve la expresión de moléculas de adhesión y favorece de forma directa la ruptura de la placa y la posterior trombosis coronaria en vivo (5).

A nivel molecular, el cortisol plasmático y las catecolaminas elevadas debido a la hiperactividad simpática y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) aumentan la agregabilidad plaquetaria intrínseca y provocan disfunción endotelial, reduciendo la síntesis de óxido nítrico y limitando la reserva de vasodilatación coronaria (31-33).

Por supuesto, no solo están involucrados los factores puramente biológicos, sino que también participan factores de carácter conductual. Los pacientes que cursan con sintomatología depresiva tras un IAM exhiben una adherencia significativamente menor a las recomendaciones médicas orientadas a la prevención secundaria (34-36): menor de cumplimiento de dietas cardioprotectoras, suelen no realizar actividad física, tienen mal manejo del estrés y baja adherencia a los programas estructurados de rehabilitación cardiovascular (36). También, el tabaquismo es sumamente prevalente en este grupo y ejerce un efecto sinérgico perjudicial sobre el endotelio coronario (37).

## 2. Farmacodinámica y farmacocinética de la sertralina en el paciente cardíopata

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) revolucionaron la neuropsiquiatría del abordaje del paciente cardíopata comórbido (11). A diferencia de los antiguos antidepresivos tricíclicos (como la imipramina o la amitriptilina), que bloquean receptores muscarínicos, histaminérgicos y alfa-1

adrenérgicos, retrasando la conducción intraventricular y favoreciendo la aparición de hipotensión ortostática severa e incremento del intervalo QTc (38, 39) los ISRS –y particularmente la sertralina– poseen un perfil hemodinámico y electrofisiológico de alta seguridad (9, 10).

La sertralina inhibe de modo potente y selectivo al transportador de serotonina (SERT) en la membrana sináptica (40). Esta inhibición incrementa la biodisponibilidad de la 5-HT y atenúa la respuesta hipertensiva y simpática excesiva ante estresores psicológicos (41, 42). Sin embargo, quizás el hallazgo farmacodinámico más relevante en cardiología radica sea su acción periférica sobre las plaquetas circulantes (41).

Las plaquetas almacenan grandes concentraciones de serotonina en sus gránulos densos, desempeñando un rol clave en el desarrollo de la aterotrombosis y en la génesis del síndrome coronario agudo tras la ruptura de una placa vulnerable (43). Al carecer de la enzima necesaria para su síntesis –la triptófano hidroxilasa–, las plaquetas dependen enteramente de la captación de serotonina plasmática circulante mediante el transportador SERT expresado en su membrana externa (7, 8, 41). Al inhibir competitivamente el SERT plaquetario, la sertralina produce un vaciamiento progresivo y reversible del 80 % al 90 % de los depósitos intraplaquetarios de serotonina (7), privándola de su principal factor de amplificación de la agregación secundaria en vivo (8). Durante el fenómeno de cizallamiento y flujo turbulento característicos de un vaso coronario estenosado, las plaquetas se activan y liberan serotonina y TxA<sub>2</sub>, induciendo una potente vasoconstricción local (8, 44). En un vaso con endotelio sano, la serotonina estimula la liberación endotelial de óxido nítrico, provocando vasodilatación (44). En un endotelio disfuncional o dañado por aterosclerosis, la serotonina estimula los receptores musculares lisos 5-HT<sub>2A</sub> de forma directa, produciendo vasoespasmo coronario severo y disminución del flujo subendocárdico (44-46). El vaciamiento de la serotonina plaquetaria inducido por la sertralina suprime este mecanismo de retroalimentación proagregante y vasoespástico en sitios de estenosis activa coronaria (8, 47).

A nivel farmacocinético, se absorbe completa por vía oral, con concentraciones plasmáticas máximas entre las 4 y 8 horas. Posee unión a proteínas plasmáticas del 98 %, por lo que debe controlarse a los pacientes que reciben simultáneamente otros agentes de alta afinidad por albúmina. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 26 horas, lo que permite un esquema de dosificación única diaria, facilitando la adherencia del paciente coronario que típicamente estará polimedicado.

El metabolismo de la sertralina es hepático, mediada por múltiples isoenzimas de la superfamilia del citocromo P450, principalmente CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2D6 (40, 48). Esta redundancia metabólica (múltiples isoenzimas para una sola molécula) le otorga seguridad farmacológica frente al uso concomitante de otros fármacos cardiológicos que actúen como inhibidores de alguna de estas vías (48).

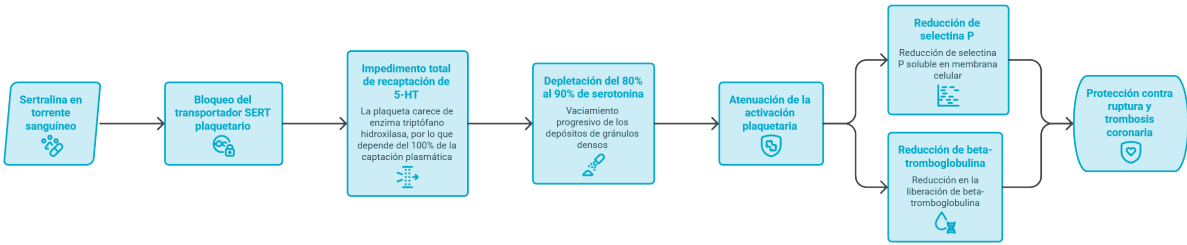
A diferencia de otros IRSS que son potentes inhibidores del CYP2D6 como la paroxetina o la fluoxetina (49, 50), la sertralina tiene poca capacidad inhibitoria a dosis terapéuticas estándar (48). Esto es importante ya que la CYP2D6 es la vía metabólica exclusiva para el aclaramiento hepático de fármacos, como los betabloqueantes (metoprolol, carvedilol, propranolol, nebivolol) y los antiarrítmicos tipo IC (flecainida, propafenona) (49, 50). Un inhibidor potente de CYP2D6 disminuye el *clearance* de estos fármacos, pudiendo precipitar bradicardia sinusal marcada, hipotensión o bloqueo auriculoventricular. La sertralina preserva el *clearance* normal de

estos fármacos, requiriendo ajustes de dosis solo de forma excepcional o cuando se titula por encima de los 150 mg/día (48). También, su bajo impacto sobre las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 reduce considerablemente el riesgo de interacciones clínicas significativas con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios tradicionales (51, 52) (ver Figura 1 y Cuadro 1).

### 3. Perfil de seguridad cardiovascular de la sertralina

La caracterización de la seguridad cardiovascular de los psicofármacos en el paciente con cardiopatía isquémica estable o síndromes coronarios agudos ha modificado radicalmente las guías de práctica clínica (1, 2). Antiguamente, el uso de antidepresivos tricíclicos (ATC) —tales como la imipramina o la nortriptilina— conllevaba un riesgo alto de cardiotoxicidad debido a su comportamiento electrofisiológico como antiarrítmicos de clase IA (efecto quinidina-like), retardando la conducción intraventricular, ensanchando el complejo QRS y prolongando críticamente el intervalo QTc (3-5). Este efecto, sumado a la hipotensión ortostática con incremento reflejo de la frecuencia cardíaca, aumentaban la mortalidad arritmogénica post-IAM (4-6). Actualmente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y en particular la sertralina, presentan un excelente perfil de seguridad, combinada con efectos pleiotrópicos de protección endotelial y plaquetaria (7).

**Figura 1. Mecanismo de acción vascular y plaquetario de la sertralina en el paciente coronario agudo y estable con disfunción endotelial comórbida.**



**Cuadro 1. Perfil comparativo: Antidepresivos vs. Sertralina en cardiopatía isquémica.**  
Farmacocinética, interacciones con CYP450, seguridad cardiovascular y recomendaciones clínicas

| Fármaco (clase)          | Vía metabólica principal e inhibición CYP                                                                   | Riesgo de prolongación QTC                                                                                                        | Efecto sobre presión arterial y frecuencia cardíaca                                                 | Interacciones críticas con fármacos cardiológicos                                                                                          | Recomendación de uso en cardiopatía isquémica                                                                                      |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sertralina</b> (ISRS) | CYP2C19, 3A4, 2D6. Inhibidor débil de CYP2D6 (menor riesgo de interacciones a dosis habituales ≤ 100 mg/d). | Mínimo (perfil neutro y seguro documentado en ensayos post-SCA).                                                                  | Neutro. Sin cambios significativos en presión arterial o FC. Favorece la recuperación de la VFC 10. | Incrementa el riesgo de sangrado al combinarse con antiplaquetarios y anticoagulantes (efecto de clase por depleción de 5-HT plaquetaria). | <b>Primera Línea</b><br><br>Fármaco de elección por su excelente balance seguridad/eficacia en el post-infarto inmediato.          |
| <b>Citalopram</b> (ISRS) | CYP2C19, 2D6 y 3A4. Inhibidor débil.                                                                        | Moderado-Alto (Dosis- dependiente). Advertencia de la FDA: dosis máxima de 40 mg/d (20 mg/d en ancianos) por riesgo de arritmias. | Ligera reducción de la frecuencia cardíaca (habitualmente ≤ 8 lpm); por lo demás, neutro.           | Sinergia hemorrágica con antiplaquetarios. Potenciación de cardiotoxicidad con amiodarona.                                                 | <b>Segunda Línea</b><br><br>Requiere estricta monitorización del QTC; evitar dosis altas.                                          |
| <b>Fluoxetina</b> (ISRS) | CYP2D6, 2C9, 3A4. Inhibidor potente de CYP2D6 y 2C9/2C19.                                                   | Mínimo a dosis estándar; prolongación leve en dosis altas.                                                                        | Neutro. Reducción leve de la FC.                                                                    | Reduce significativamente el metabolismo de betabloqueantes (metoprolol) y antiarrítmicos tipo IC (flecainida, propafenona).               | <b>Uso con Precaución</b><br><br>Alto riesgo de interacciones farmacológicas complejas en pacientes polimedicados. <sup>59</sup>   |
| <b>Paroxetina</b> (ISRS) | CYP2D6, 3A4. Inhibidor potente de CYP2D6.                                                                   | Mínimo a dosis estándar.                                                                                                          | Neutro. Posee un ligero tono anticolinérgico que puede limitar su uso en ancianos.                  | Inhibe fuertemente el aclaramiento de betabloqueantes y clopidogrel (vía CYP1A2). Potencia diuréticos (SIADH/ hiponatremia severa).        | <b>Uso con Precaución</b><br><br>Evitar si el paciente recibe dosis altas de betabloqueantes o antiarrítmicos sustratos de CYP2D6. |

**Cuadro 1. Perfil comparativo: Antidepresivos vs. Sertralina en cardiopatía isquémica.**

Farmacocinética, interacciones con CYP450, seguridad cardiovascular y recomendaciones clínicas (Continuación)

| Fármaco (clase)                                         | Vía metabólica principal e inhibición CYP    | Riesgo de prolongación QTC                                                                                       | Efecto sobre presión arterial y frecuencia cardíaca                                                                 | Interacciones críticas con fármacos cardiológicos                                                                         | Recomendación de uso en cardiopatía isquémica                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nortriptilina /Imipramina</b><br>(Tricíclicos - ATC) | CYP2D6, 1A2, 3A4. Sustratos puros.           | Alto. Retrasan la conducción intraventricular (ensanchamiento del QRS, PR y prolongación significativa del QTc). | Hipotensión ortostática severa (riesgo de caídas e isquemia miocárdica refractaria) e incremento reflejo de la FC.  | Efecto antiarrítmico tipo IA (quinidina-like) que se vuelve proarrítmico en isquemia activa (lecciones del estudio CAST). | <b>Contraindicado</b><br><br>Contraindicado en cardiopatía isquémica, infarto reciente, insuficiencia cardíaca y trastornos de la conducción (bloques de rama). |
| <b>Venlafaxina</b><br>(ISRN)                            | CYP2D6, 3A4. Sustrato e inhibidor débil.     | Mínimo a dosis terapéuticas bajas.                                                                               | Elevación de la presión arterial diastólica dosis-dependiente (por activación noradrenérgica central y periférica). | Incremento del tono simpático que puede desencadenar crisis hipertensivas o arritmias en pacientes vulnerables.           | <b>Uso con Precaución</b><br><br>Requiere monitorización estricta de la PA. No recomendado en hipertensión no controlada.                                       |
| <b>Bupropión</b><br>(Atípico)                           | CYP2B6, CYP2D6. Inhibidor potente de CYP2D6. | Neutro (sin prolongación del QTc).                                                                               | Neutro a dosis bajas, pero puede producir incrementos leves de la PA y taquicardia.                                 | Inhibe la vía de los betabloqueantes. Disminuye los niveles plasmáticos de digoxina.                                      | <b>Uso con Precaución</b><br><br>Útil principalmente para la cesación tabáquica en cardiopatas estables; monitorizar PA.                                        |

### 3.1 Electrofisiología: análisis del intervalo QTc y variabilidad del QT

El incremento del intervalo QT corregido (QTc) y su consecuente riesgo de inducir arritmias ventriculares potencialmente letales en *torsades de pointes* constituye uno de los principales focos de vigilancia farmacológica (8, 9). En el ensayo clínico SADHART, la presencia de un intervalo QTc superior a los 450 milisegundos en el electrocardiograma de control fue similar entre el grupo de sertralina (12 %) y el grupo placebo (13 %), mostrando que el fármaco carece de toxicidad electrofisiológica intrínseca (12, 13).

### 3.2 Modulación autonómica: variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y sensibilidad barorrefleja

La depresión mayor comórbida con enfermedad arterial coronaria se asocia de manera estrecha con una grave disfunción autonómica, manifestada clínicamente por hiperactividad simpática sostenida y una hipofunción parasimpática (vagal) marcada (20-23). El tono parasimpático actúa como el principal freno fisiológico del nodo sinusal y amortiguador arritmogénico; la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un predictor independiente y potente de mortalidad arritmogénica y muerte súbita post-infarto (20, 24, 25).

Durante el ensayo SADHART, la sertralina fue exhaustivamente evaluada mediante Holter de 24 horas y demostró ser indistinguible de placebo en todos los parámetros de VFC (13, 26). Subestudios específicos señalan que la sertralina facilita de hecho la tasa de recuperación de la variabilidad cardíaca y del control barorreflejo circadiano (27, 28).

### 3.3 Función endotelial, síntesis de óxido nítrico (NO) y biomarcadores inflamatorios

La síntesis y liberación adaptativa de óxido nítrico (NO) endotelial es vital para mantener la vasorreactividad coronaria y un estado antitrombótico (29). La depresión sistémica produce inflamación de bajo grado, lo cual deprime los niveles plasmáticos de NO y reduce la vasodilatación mediada por flujo braquial y coronaria (29, 30).

El tratamiento con sertralina ejerce efectos pleiotrópicos protectores y antiinflamatorios directos sobre el endotelio (7). En el subestudio plaquetario del ensayo SADHART, se corroboró que la sertralina

disminuye de manera sustancial y estadísticamente significativa la activación del endotelio y la degranulación plaquetaria circulante a las 16 semanas en comparación con placebo (31, 32).

## 4. Sertralina en escenarios clínicos específicos

### 4.1 Síndrome coronario agudo (SCA) e infarto de miocardio (IAM): análisis del ensayo SADHART

El ensayo clínico multicéntrico e internacional SADHART aleatorizó a 369 pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) que habían requerido hospitalización reciente (últimos 30 días) por un evento coronario agudo: IAM (74 %) o angina inestable (26 %) (38). Los pacientes recibieron de forma aleatorizada sertralina (dosis de 50 a 200 mg/día) o placebo durante 24 semanas, con dosis promedio final de 68,8 mg/día (38, 39). La sertralina no provocó ningún descenso de la FEVI frente al placebo ni hubo diferencias en eventos arritmicos ventriculares significativos (12, 13, 42). En términos de eficacia, la sertralina mostró eficacia en los subgrupos con depresión recurrente y severos con remisión significativa en la escala HAM-D (12, 43, 44). Se registró una marcada reducción de la tasa de eventos combinados (muerte, reinfarto, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o angina refractaria) en el grupo tratado con sertralina frente al placebo: 14,5 % con sertralina en comparación con 22,4 % con placebo, logrando un riesgo relativo sumamente favorable (RR 0,77, IC 95 % 0,51–1,16) (12, 46, 47).

Un metaanálisis de sobre 8 ensayos clínicos y 1.148 pacientes comórbidos post-SCA tratados con ISRS, corroboró un impacto protector indiscutible, demostrando una reducción del 44 % al 46 % en el riesgo relativo de sufrir un nuevo infarto agudo de miocardio a largo plazo en el grupo que recibió tratamiento activo (RR 0.54, IC 95 % 0.34–0.86) (50-52).

## 4.2 Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): evidencia de los ensayos SADHART-CHF, CREATE y MOOD-HF

La depresión mayor y menor se asocian con una altísima prevalencia en esta población, afectando hasta el 43 % de los pacientes con clase funcional avanzada (53). La presencia de síntomas depresivos graves se correlaciona de forma directa con un marcado incremento de rehospitalizaciones, mala funcionalidad y muerte (54, 55).

El ensayo clínico SADHART-CHF aleatorizó a pacientes con insuficiencia cardíaca y depresión mayor con sertralina o placebo durante 12 semanas (56, 57). En este ensayo de seguridad, la sertralina demostró ser sumamente segura, sin incrementar los eventos adversos (56, 58). No obstante, a nivel de eficacia antidepresiva, el ensayo resultó neutro (56, 57). Estos hallazgos sugieren que la neurobiología de la depresión asociada con la ICC (marcada por severa activación del sistema simpático y citoquinas proinflamatorias) difiere notablemente de la comorbilidad post-SCA, requiriendo un manejo multidisciplinario centrado en programas estructurados de rehabilitación cardiovascular y psicoterapia cognitivo-conductual (53, 56, 59, 60).

## 4.3 Arritmias y pacientes con dispositivos de estimulación (marcapasos/CDI)

Los pacientes de alta complejidad arrítmica que son receptores de dispositivos electrónicos de estimulación cardíaca, tales como marcapasos o cardiodesfibriladores automáticos implantables (CDI), presentan una altísima carga de comorbilidad psiquiátrica (61, 62). La prevalencia de depresión mayor y trastorno de estrés postraumático severos hasta en un 30 % de los receptores, promueven un círculo vicioso de hiperactividad simpática que disminuye el umbral arritmogénico del miocardio y favorece la aparición de nuevas tormentas arrítmicas ventriculares (23, 61, 62). Como hemos indicado antes, los antidepresivos tricíclicos son de clase proarrítmicos tipo IA, estando absolutamente contraindicados (64-66). La sertralina representa el tratamiento de primera línea de elección en el paciente con CDI o marcapasos. Al poseer un perfil neutro sobre la repolarización, no interfiere con la capacidad de de-

tección de electrodos ventriculares, no modifica el umbral de desfibrilación de rescate del dispositivo y carece de propiedades proarrítmicas miocárdicas intrínsecas a dosis estándar (13, 56, 67).

## 4.4 Post-cirugía cardiovascular: injerto de bypass aortocoronario (CABG) e intervención percutánea

El post-operatorio de una cirugía de revascularización miocárdica mediante *bypass* aortocoronario (CABG) o de una angioplastia transluminal percutánea se asocia con un importante incremento de la comorbilidad depresiva (68-70). La persistencia de síntomas deprimidos tras una revascularización quirúrgica se asocia con un incremento del doble de la mortalidad y de rehospitalizaciones al año de seguimiento, debido principalmente a una menor adherencia al tratamiento de prevención secundaria indispensable de rehabilitación, cese del hábito tabáquico y uso de betabloqueantes y estatinas (69, 71, 72).

En estos pacientes, el uso de sertralina por más de 6 meses, ha demostrado ser seguro y eficaz para la remisión de la sintomatología (73). Al no inducir hipotensión ortostática significativa (disminuyendo el riesgo de síncope o caídas que puedan comprometer la cicatrización ósea postesternotomía), y al poseer un perfil metabólico hepático de baja interacción, la sertralina favorece una rehabilitación integral y acelera de forma crucial la recuperación y reincorporación a la vida laboral activa en el paciente cardíopata (13, 39, 73, 74).

## 5. Hemostasia e interacciones farmacológicas: antiagregantes y anticoagulantes

La hemostasia es un proceso biológico finamente regulado donde las plaquetas y la cascada de coagulación interactúan de forma sinérgica para obturar discontinuidades vasculares y evitar hemorragias (1). En la patología coronaria, este mecanismo protector se torna patogénico, promoviendo la oclusión vascular aguda tras la rotura de una placa de ateroma inestable (1, 2). La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) desempeña un rol modulador crítico tanto en la agregación plaquetaria secundaria como en el tono motor coronario (3, 4).

## 5.1 Mecanismos de sinergia hemorrágica: depleción de serotonina y disfunción plaquetaria

La sertralina ejerce un bloqueo potente y selectivo sobre el SERT plaquetario circulante, impidiendo la entrada de 5-HT y resultando en un vaciamiento progresivo de los almacenes intragranulares de la plaqueta del 80 % al 90 % (5, 6). Al privar a la plaqueta de su serotonina intrínseca, se anula una vía crucial de retroalimentación amplificadora. La depleción de serotonina por la sertralina deprime de forma drástica la cascada agregatoria secundaria (9). Esta inhibición plaquetaria intrínseca se traduce en un riesgo hemorrágico aumentado cuando se prescribe concomitantemente con fármacos que bloquean otras vías paralelas de activación plaquetaria como la aspirina (ácido acetilsalicílico) bloquea de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX-1), suprimiendo la síntesis de tromboxano, otro potente degranulante plaquetario (10, 11). Similar situación ocurre con los inhibidores del receptor de adenosina difosfato, tales como el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, que bloquean la activación mediada por ADP (12, 13). Cuando un paciente isquémico se encuentra bajo un esquema de doble antiagregación plaquetaria tras la implantación de un *stent* coronario, el bloqueo de tres vías independientes de activación (las dos anteriores más la sertralina) provoca un estado de gran hiporreactividad plaquetaria extrema (7, 13). Aunque existen trabajos controversiales con resultados no concluyentes, algunos estudios clínicos epidemiológicos confirman esta sinergia. Un análisis de cohortes exhaustivo sobre más de 27.000 pacientes hospitalizados post-IAM mostró que la adición de un ISRS a la terapia con aspirina o clopidogrel incrementa de forma estadísticamente significativa el riesgo de hemorragias en comparación con la antiagregación aislada (13, 14).

## 5.2 Interacción con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y antagonistas de la vitamina K (AVK)

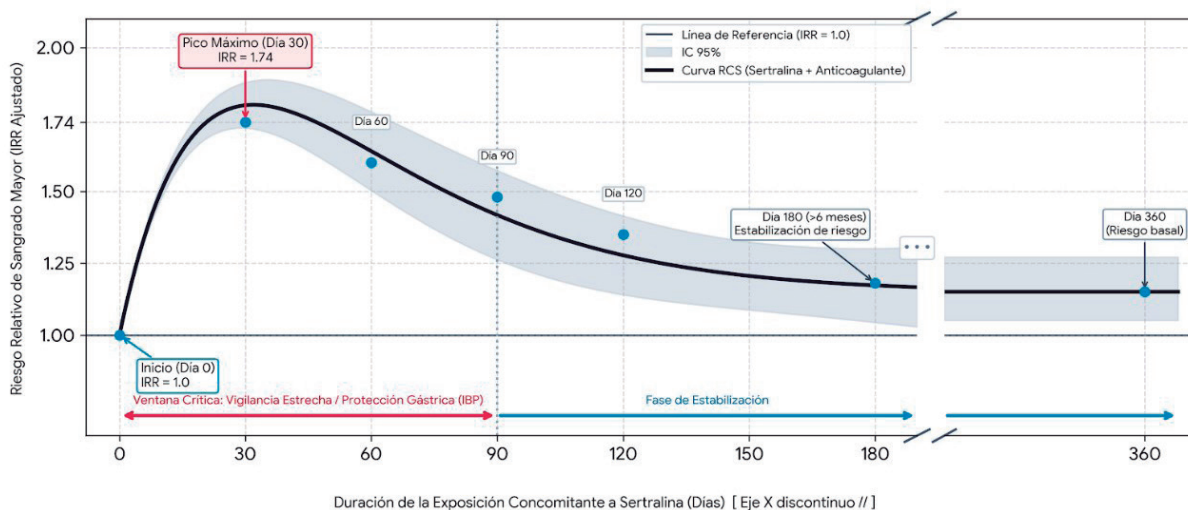
La interacción entre los ISRS y la terapia anticoagulante oral constituye otro escenario de alta relevancia en la práctica clínica diaria, particularmente en pacientes que padecen fibrilación auricular (FA) comórbida con trastornos depresivos (5). Un estudio reciente incluyó a 331.305 pacientes diagnos-

ticados con FA que iniciaron anticoagulación oral, identificando a 42.190 casos que requirieron hospitalización por un sangrado mayor (tasa de incidencia de 27,9 por 1.000 pacientes-año) (17, 18). Los resultados demostraron que el uso concomitante de ISRS y anticoagulantes orales se asocia con un incremento significativo del 33 % en el riesgo de sangrado mayor en comparación con el uso exclusivo de anticoagulantes (19, 20). Un hallazgo clave por su implicancia clínica es la dinámica temporal de esta vulnerabilidad hemorrágica. Se observó que el riesgo hemorrágico alcanza su pico máximo de elevación durante el primer mes de terapia combinada (19, 20). Este riesgo elevado decrece gradualmente, pero persiste de manera estadísticamente significativa durante los primeros seis meses de uso concomitante (hasta 180 días), estabilizándose posteriormente en una meseta de bajo riesgo relativo (19, 20). Esta asociación ocurrió tanto al combinar un ISRS con antagonistas de la vitamina K o AVK como la warfarina como al combinarlos con anticoagulantes orales directos o ACOD (apixabán, rivaroxabán, dabigatran o edoxabán). En cuanto a las localizaciones anatómicas de los sangrados mayores, la adición del ISRS incrementó el riesgo de hemorragias gastrointestinales y, de forma preocupante, de hemorragias intracraneales espontáneas. Aunque algunos ISRS con fuerte inhibición metabólica hepática pueden alterar la concentración plasmática de warfarina mediante la inhibición competitiva de CYP2C9 o CYP3A4 (6, 22), un análisis de interacción aditiva y multiplicativa reveló que la sinergia es predominantemente de carácter farmacodinámico directo (6, 23) (ver *Figura 2 y cuadro 2*).

## 6. Manejo práctico, titulación de dosis y monitoreo multidisciplinario

El éxito del abordaje terapéutico de la depresión comórbida en el paciente cardíopata depende intrínsecamente del establecimiento de canales fluidos de comunicación y de un protocolo coordinado de toma de decisiones entre cardiología y psiquiatría (32, 33). Históricamente, ha habido un importante subdiagnóstico de los trastornos afectivos en pacientes de cardíopatas, o bien, existía renuencia a prescribir antidepresivos por un temor a su

**Figura 2. Riesgo de hemorragia y tiempo de tratamiento**



Curva de Spline Cúbico Restringido (RCS) basada en Rahman et al. (2024). Muestra un ascenso pronunciado del riesgo relativo (IRR) con pico máximo de 1.74 a los 30 días. El riesgo desciende entre los días 60-120 y se estabiliza a partir del día 180. [ // Eje X discontinuo entre 180 y 360 días para optimización de formato ].

**Cuadro 2. Guía de Manejo e Interacciones Farmacológicas Críticas de la Sertralina en Cardiología**  
Evaluación de Riesgos Fisiopatológicos y Estrategias Clínicas Prácticas

|                                                                                                                | Mecanismo fisiopatológico de interacción                                                                                                                                                                                             | Manifestación clínica de alerta/riesgo                                                                                                                                  | Estrategia práctica de manejo y monitoreo                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anticoagulantes</b><br>Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD) y Antagonistas Vitamina K (AVK)      | Sinergia farmacodinámica: depleción del 80-90% de 5-HT plaquetaria por sertralina + bloqueo de cascada de coagulación por anticoagulante. El estudio de Rahman et al. (2024) evidencia un aumento general del 33% en sangrado mayor. | Sangrado digestivo alto, epistaxis, hematuria, y hemorragia intracraneal (IRR: 1,56).<br><b>Riesgo máximo:</b> primeros 30 días de inicio de la sertralina (IRR: 1,74). | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar prescripción de AINEs.</li> <li>- Considerar coprescripción de IBP (p. ej., pantoprazol 20-40 mg/d) en pacientes mayores de 65 años o con antecedentes de úlcera.</li> <li>- Vigilar INR estrechamente en usuarios de warfarina.</li> </ul>                                                  |
| <b>Antiagregantes</b><br>Doble Antiagregación Plaquetaria (DAPT: Aspirina + Clopidogrel/ Prasugrel/Ticagrelor) | Sinergia farmacodinámica extrema: el bloqueo de SERT plaquetario por sertralina se suma al bloqueo de la COX-1 (aspirina) y de receptores P2Y. Se interrumpe la agregación plaquetaria primaria y secundaria.                        | Melena, hematoquecia, petequias, hematomas espontáneos subcutáneos, y sangrados mucocutáneos en el post-SCA inmediato.                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorear niveles séricos de hemoglobina y hematocrito.</li> <li>- Detección precoz de dispepsia.</li> <li>- Educar al paciente en no suspender la DAPT de forma autónoma.</li> <li>- Mantener la sertralina a dosis de 25-50 mg/día para minimización del impacto hemostático inicial.</li> </ul> |

**Cuadro 2. Guía de Manejo e Interacciones Farmacológicas Críticas de la Sertralina en Cardiología**  
Evaluación de Riesgos Fisiopatológicos y Estrategias Clínicas Prácticas (Continuación)

|                                                                                                 | Mecanismo fisiopatológico de interacción                                                                                                                                                                                  | Manifestación clínica de alerta/riesgo                                                                                                              | Estrategia práctica de manejo y monitoreo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diuréticos</b><br>Diuréticos Tiazídicos (Hidroclorotiazida, Indapamida, Clortalidona)        | Interacción farmacodinámica renal: los ISRS pueden inducir de forma idiopática el SIADH, potenciando la excreción de sodio de las tiazidas.                                                                               | Hiponatremia severa (<130 mEq/L), letargia, confusión mental aguda, caídas frecuentes en ancianos, debilidad muscular y crisis convulsivas.         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar ionograma plasmático antes de iniciar sertralina.</li> <li>- Repetir niveles de sodio sérico a las 2 semanas del inicio y mensualmente en pacientes de edad avanzada (&gt;65 años).</li> <li>- Retirar diurético si el sodio desciende críticamente.</li> </ul>                                        |
| <b>Betabloqueantes</b><br>Betabloqueantes Cardioprotectores (Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol) | Inhibición competitiva débil: a dosis terapéuticas estándar ( $\leq 100$ mg/d), la sertralina ejerce una inhibición débil sobre CYP2D6, encargada del aclaramiento de betabloqueantes.                                    | Bradicardia sinusal excesiva (<50 lpm), fatiga física marcada, mareo ortostático o hipotensión arterial asintomática.                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar sertralina a dosis muy bajas (25 mg/día) y realizar titulación lenta cada 2 semanas.</li> <li>- Controlar la frecuencia cardíaca basal y la presión arterial.</li> <li>- Reducir dosis del betabloqueante solo ante bradicardia sintomática.</li> </ul>                                                 |
| <b>Antiarrítmicos</b><br>Antiarrítmicos tipo IC (Flecainida, Propafenona) y Amiodarona          | Interacción farmacocinética y farmacodinámica: la amiodarona es inhibidora y prolongadora de QTc. La sertralina a dosis altas (>150 mg/d) puede elevar niveles plasmáticos de antiarrítmicos IC por inhibición de CYP2D6. | Bloqueos de rama de nueva aparición, ensanchamiento del complejo QRS en el ECG, o prolongación sintomática del QTc con riesgo teórico de arritmias. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No superar dosis de sertralina de 100 mg/día al combinar con amiodarona.</li> <li>- Realizar electrocardiogramas seriados de control (semanas 1, 4 y 12).</li> <li>- Monitorizar estrechamente el intervalo QTc y los niveles de electrolitos plasmáticos (<math>K^+</math> y <math>Mg^{++}</math>).</li> </ul> |

ACOD: Anticoagulantes Orales de Acción Directa | AVK: Antagonistas de la Vitamina K | DAPT: Doble Terapia Antiagregante | IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones | SIADH: Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH

supuesta cardiotoxicidad (33). Para superar estas barreras, es indispensable sistematizar el proceso de cribado, instaurar pautas seguras de inicio y titulación de dosis, y coordinar de forma efectiva el seguimiento clínico (32).

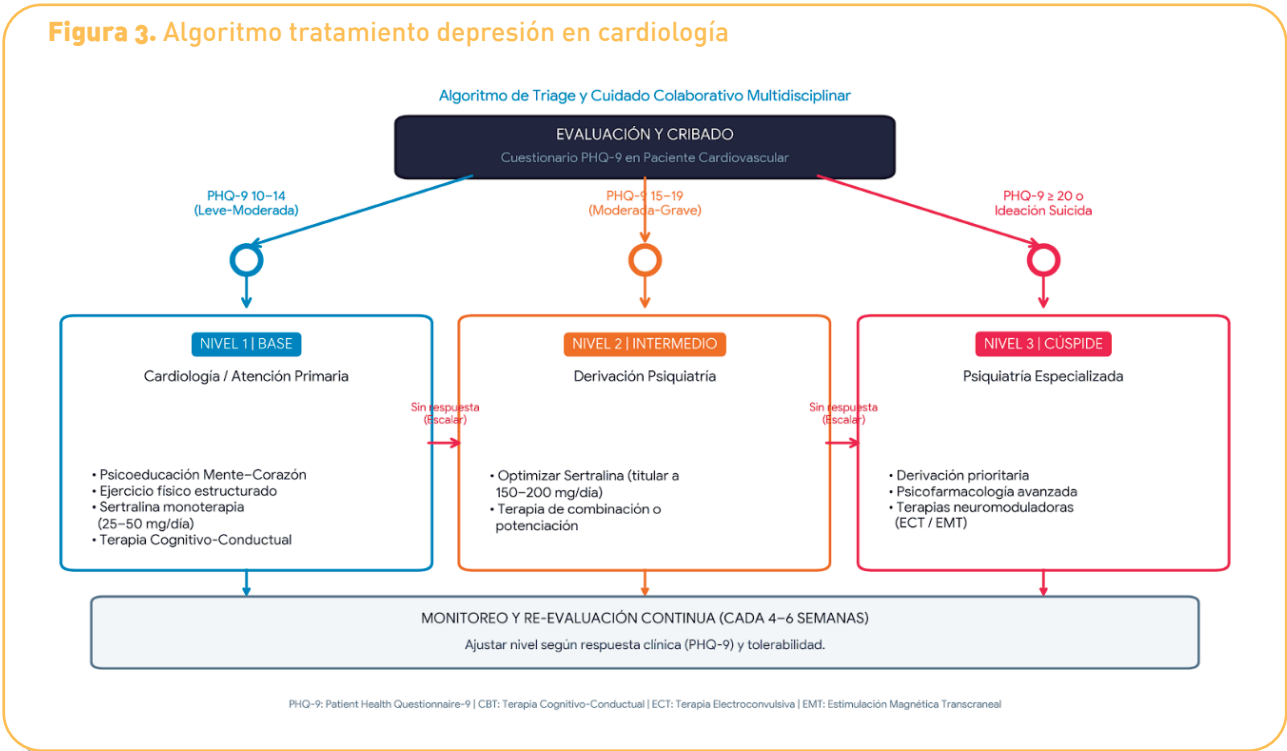
### 6.1 Algoritmo de cribado sistemático de la depresión en la práctica cardiológica

Tanto la American Heart Association (AHA) como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), recomiendan la realización de un cribado sistemático de la depresión en todo paciente que ingresa por un síndrome coronario agudo o insuficiencia cardíaca (34, 35). Un modelo validado y es la estrategia de dos pasos basada en el Patient Health Questionnaire (PHQ) (36). Se inicia con la administración del PHQ-2, una herramienta de autoinforme de apenas dos ítems que evalúa la frecuencia de la anhedonia (“Poco interés o placer en hacer las cosas”) y del desánimo (“Sentirse desanimado, deprimido o sin esperanza”) en las últimas dos semanas (36). Si el puntaje obtenido es menor a 3, el cribado se considera negativo y se sugiere reevaluar clínicamente en posteriores controles ambulatorios (36). Si el PHQ-2 arroja una puntuación de 3 o superior,

se debe proceder de inmediato al segundo paso: la aplicación de la escala PHQ-9 (36) que evalúa los nueve criterios diagnósticos oficiales del DSM-5 sobre síntomas depresivos (37). Diez o más puntos en esa escala tienen una sensibilidad del 90 % y una especificidad de hasta el 84 % para detectar un trastorno depresivo mayor clínicamente significativo en pacientes con cardiopatía isquémica aguda (38). Se considera clave la evaluación del ítem número 9 (“Pensamientos de que sería mejor estar muerto o de hacerse daño de alguna manera”) (36). La presencia de un resultado positivo en este ítem activa un protocolo secuenciado de evaluación de la suicidabilidad (36, 39). Si se identifica un riesgo inminente de autolesión, se debe coordinar de inmediato el traslado del paciente bajo medidas de seguridad y acompañamiento permanente para una evaluación por el especialista de guardia (39) (ver Figura 3).

### 6.2 Pautas de inicio, titulación de dosis y de la sertralina

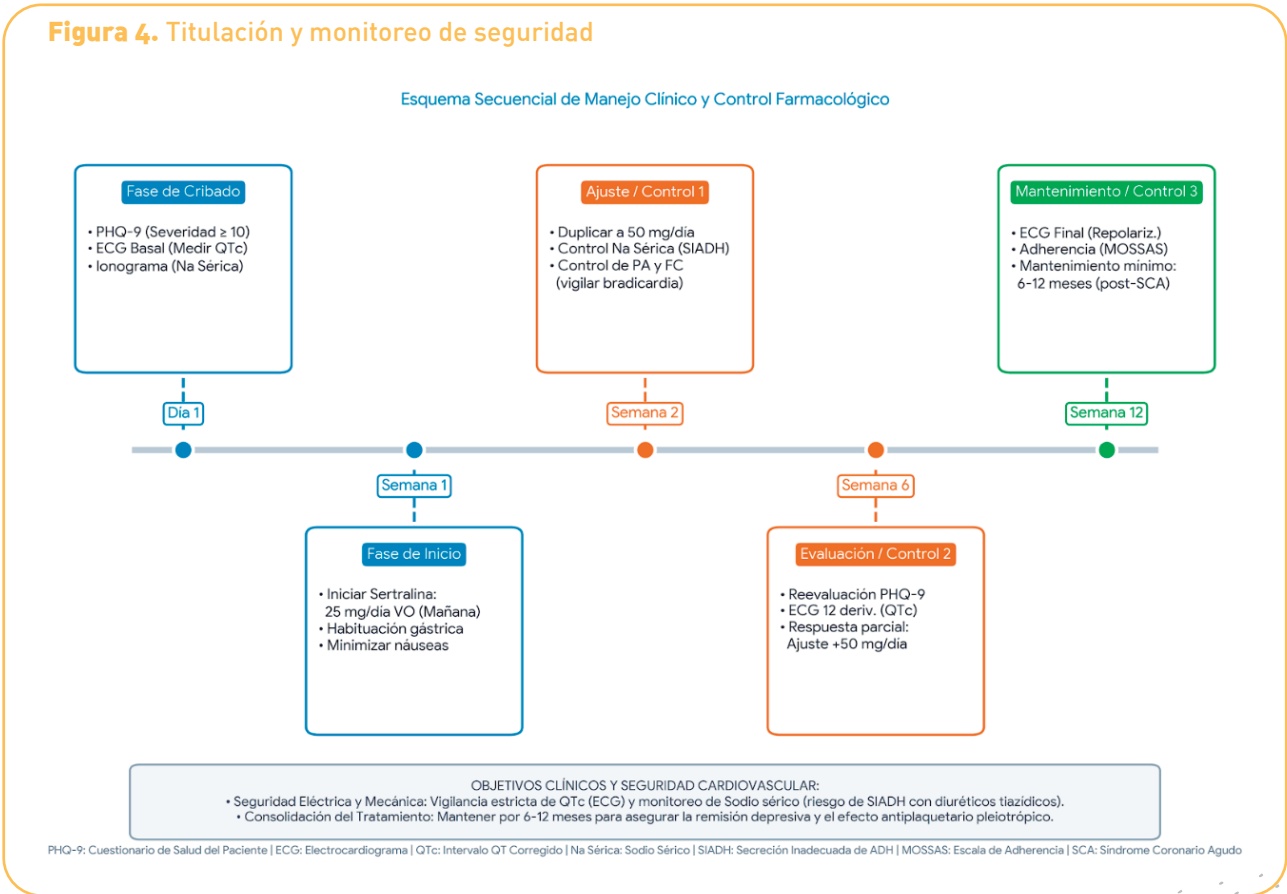
La máxima clínica en cardiología integrativa es “iniciar a dosis bajas y titular lentamente” (*start low and go slow*). Se recomienda dosis de inicio de 25 mg/



día por vía oral durante la primera semana de tratamiento. Esta dosis inicial busca minimizar los efectos adversos de carácter gastrointestinal que puedan mimetizar síntomas de isquemia miocárdica o dispepsia aguda, comprometiendo de forma irreversible la adherencia del paciente desde el inicio. A partir de la segunda semana, si la tolerabilidad clínica es favorable, la dosis debe incrementarse a 50 mg/día en una toma única por la mañana. Se debe programar una cita de control clínico conjunto a las dos semanas del ajuste de dosis para evaluar la adherencia al tratamiento (41), monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca (42), y realizar un electrocardiograma de control. Si bien la sertralina ha demostrado una neutralidad sobre el QTc en el ensayo SADHART (43), el control electrocardiográfico basal y seriado a las semanas 2, 6 y 12 permite descartar cualquier susceptibilidad individual o efecto aditivo no deseado en pacientes que reciben betabloqueantes o antiarrítmicos concomitantes (31, 43). Si la respuesta terapéutica es insuficiente después de 4 a 6 semanas de dosis terapéutica (50 mg/día) y el paciente tolera adecua-

damente el fármaco, la dosis se puede incrementar de forma gradual en escalones de 50 mg hasta alcanzar un objetivo máximo de 150 a 200 mg/día, bajo estrecha supervisión conjunta (44). El monitoreo de la seguridad biológica de la sertralina debe incorporar la evaluación seriada de electrolitos séricos plasmáticos. Los ISRS pueden inducir de forma idiopática el Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH) a nivel del túbulo renal proximal, promoviendo la retención hídrica y la consiguiente hiponatremia dilucional (27). Este riesgo se ve severamente potenciado en pacientes cardiopatas adultos mayores que reciben concomitantemente diuréticos tiazídicos o de asa (27). Se recomienda medir los niveles séricos de sodio antes del inicio del tratamiento antidepresivo, repetir a las dos semanas de iniciado el fármaco y, posteriormente, cada mes durante el primer trimestre del tratamiento, o bien ante cualquier cambio agudo y repentino del estado cognitivo, debilidad extrema o caídas inexplicadas del paciente adulto mayor (27) (ver Figura 4).

Figura 4. Titulación y monitoreo de seguridad



## 7. Conclusiones y líneas futuras de investigación

La depresión ha dejado de ser interpretada como un mero epifenómeno psicológico reactivo a la enfermedad cardíaca aguda, para posicionarse como un factor de riesgo primario, independiente y etiopatogénicamente activo que duplica o triplica el riesgo de reinfarto y mortalidad cardíaca a largo plazo en pacientes post-SCA (45-47). La sertralina se ha consolidado como el psicofármaco de primera línea de elección gracias a su gran perfil de seguridad cardiovascular, neutralidad electrofisiológica y hemodinámica, sumado a su baja propensión a interacciones metabólicas a través del citocromo CYP2D6 a dosis terapéuticas estándar (43, 44). Más allá de su contrastada eficacia en la remisión del estado de ánimo, la sertralina aporta beneficios pleiotrópicos protectores vasculares de marcada relevancia clínica. Su capacidad única para bloquear el transportador SERT plaquetario circulante, induciendo la depleción del 80 % al 90 % de los almacenes intraplaquetarios de serotonina, disminuye de forma significativa la degranulación y suprime la vasoconstricción excesiva en vasos coronarios con endotelios disfuncionales en sitios de estenosis activa (6, 10, 48). No obstante, este mismo efecto antiagregante aditivo exige una vigilancia estrecha por parte del clínico para mitigar de forma proactiva el incremento del riesgo de sangrado mayor (19), el cual alcanza su pico de máxima alerta durante los primeros 30 a 90 días de la coprescripción con anticoagulantes orales o antiagregantes (19). Pensando en futuras líneas de investigación, considero que de cara al futuro, la investigación clínica en psicocardiología debe transitar hacia la realización de ensayos clínicos aleatorizados de mayor escala y con periodos de seguimiento prolongados, orientados a dilucidar de forma definitiva si el tratamiento antidepressivo sistemático y la resolución biológica de la depresión reducen de forma directa la morbimortalidad cardiovascular dura y la muerte súbita arritmogénica a largo plazo (49, 50). Asimismo, es prioritario profundizar en el papel de la medicina de precisión y la farmacogenómica, identificando mediante biomarcadores y polimorfismos del gen del transportador de serotonina a aquellos subgrupos

de pacientes cardíacos que exhiben una respuesta terapéutica y una reducción del riesgo trombotico excepcionalmente favorables al tratamiento con sertralina (51, 52). Fomentar modelos de atención multidisciplinarios entre cardiólogos y psiquiatras representa, sin duda alguna, una obligación no negociable para mitigar la enorme carga global de morbimortalidad que impone este letal vínculo biológico entre la depresión y la enfermedad cardíaca en nuestra sociedad moderna

## Referencias bibliográficas

1. Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M., Jr., & Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(4), 827-832. 1, 2
2. Agelink, M. W., Boz, C., Ullrich, H., & Andrich, J. (2002). Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Research*, 113(1-2), 139-149. 3, 4
3. Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 915-1022. 5, 6
4. Avery, D., & Winokur, G. (1976). Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Archives of General Psychiatry*, 33(9), 1029-1037. 5, 7-9
5. Barefoot, J. C., Helms, M. J., Mark, D. B., Blumenthal, J. A., Califf, R. M., Haney, T. L., O'Connor, C. M., Siegler, I. C., & Williams, R. B. (1996). Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 78(6), 613-617. 10-17
6. Barefoot, J. C., & Schroll, M. (1996). Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, 93(11), 1976-1980. 5, 12, 16, 18-21
7. Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 802-813. 22
8. Beck, A. T., Steer, R. A., & Garbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 6(1), 77-100. 23-25
9. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571. 13, 18, 26-29
10. Bigger, J. T., Jr., Kleiger, R. E., Fleiss, J. L., Rolnitzky, L. M., Steinman, R. C., & Miller, J. P. (1988). Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 61(3), 208-215. 30-34
11. Borowicz, L., Royall, R., Grega, M., Selnes, O., Lyketsos, C., & McKhann, G. (2002). Depression and cardiac morbidity 5 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatics*, 43(6), 464-471. 14, 35
12. Bush, D. E., Ziegelstein, R. C., Tayback, M., Richter, D., Stevens, S., Zahalsky, H., & Vogt, J. (2001). Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction.

tion. *The American Journal of Cardiology*, 88(4), 337-341. 36-40

13. Carney, R. M., Freedland, K. E., Rich, M. W., & Jaffe, A. S. (1995). Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Annals of Behavioral Medicine*, 17(2), 142-149. 41-44

14. Carney, R. M., Freedland, K. E., Stein, P. K., Skala, J. A., Hoffmann, P., & Jaffe, A. S. (2000). Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 639-647. 21, 45, 46

15. Carney, R. M., Freedland, K. E., Veith, R. C., & Jaffe, A. S. (1999). Can treating depression reduce mortality after an acute myocardial infarction? *Psychosomatic Medicine*, 61(5), 666-675. 47, 48

16. Carney, R. M., Rich, M. W., Freedland, K. E., Saini, J., teVelde, A., Simeone, C., & Clark, K. (1988). Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, 50(6), 627-633. 12, 49-54

17. Carney, R. M., Rich, M. W., teVelde, A., Saini, J., Clark, K., & Freedland, K. E. (1988). The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 32(2), 159-164. 33, 55-57

18. Chrapko, W. E., Juracz, P., Radomski, M. W., Lara, N., Archer, S., & Le Mellédo, J. M. (2004). Decreased plasma nitric oxide metabolites and platelet nitric oxide synthase activity in patients with major depression. *Biological Psychiatry*, 56(2), 129-134. 58

19. Connerney, I., Shapiro, P. A., McLaughlin, S. J., Bagiella, E., & Sloan, R. P. (2001). Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet*, 358(9295), 1766-1771. 15, 59, 60

20. Dalton, S. O., Johansen, C., Mellekjaer, L., Nørgård, B., Sørensen, H. T., & Olsen, J. H. (2003). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 163(1), 59-64. 61, 62

21. de Abajo, F. J., Rodríguez, L. A., & Montero, D. (1999). Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*, 319(7217), 1106-1109. 63, 64

22. Denollet, J., & Brutsaert, D. L. (1998). Personality, disease severity, and risk of long-term cardiac events in patients with decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation*, 97(2), 167-173. 15, 60, 65-67

23. Denollet, J., Sys, S. U., Stroobant, N., Rombouts, H., Gillebert, T. C., & Brutsaert, D. L. (1996). Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet*, 347(8999), 417-421. 60, 68-70

24. Fernandes, N., Prada, L., Rosa, M. M., Ferreira, J. J., Costa, J., Pinto, F. J., & Caldeira, D. (2020). 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*, 109(11), 1175-1196. 71

25. Ford, D. E., Mead, L. A., Chang, P. P., Cooper-Patrick, L., Wang, N. Y., & Klag, M. J. (1998). Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Archives of Internal Medicine*, 158(13), 1422-1426. 5, 72-75

26. Frasure-Smith, N., Lespérance, F., & Talajic, M. (1993). Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA*, 270(15), 1819-1825. 76-82

27. Frasure-Smith, N., Lespérance, F., & Talajic, M. (1995). Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 91(4), 999-1005. 13, 20, 52, 76, 78, 82-87

28. Frasure-Smith, N., Lespérance, F., Juneau, M., Talajic, M., & Bourassa, M. G. (1999). Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine*, 61(1), 26-37. 88-94

29. Frasure-Smith, N., Lespérance, F., Gravel, G., Masson, A., Juneau, M., Talajic, M., ... & ENRICHD Investigators. (2000). Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*, 101(16), 1919-1924. 72, 79, 95

30. Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Jr., ... & SADHART Group. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288(6), 701-709. 74, 96-99

31. Glassman, A. H., & Shapiro, P. A. (1998). Depression and the course of coronary artery disease. *American Journal of Psychiatry*, 155(1), 4-11. 12, 100-105

32. Golding, L., Kotlyar, M., & Garbutt, J. C. (2002). Paroxetine modulates psychological and sympathetic responses during public speaking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 1-10. 106, 107

33. Hallas, C. N., & Thornton, E. W. (2000). Effects of SSRI antidepressant treatment upon mood status and blood pressure reactivity to demand in coronary patients. *Coronary Health Care*, 4(1), 2-9. 108, 109

34. Jha, M. K., Qamar, A., Vaduganathan, M., Murrough, J. W., & Charney, D. S. (2019). Guideline-supported routine depression screening pathway in patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1827-1845. 110

35. Jha, M. K., Rush, A. J., & Trivedi, M. H. (2018). When discontinuing SSRI antidepressants is a challenge: Management tips. *American Journal of Psychiatry*, 175(12), 1176-1184. 111, 112

36. Lane, D., Carroll, D., Ring, C., Beevers, D. G., & Lip, G. Y. (2001). Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosomatic Medicine*, 63(2), 221-230. 113-116

37. Lauzon, C., Beck, C. A., Huynh, T., Dion, D., Racine, N., Carignan, S., ... & Pilote, L. (2003). Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *CMAJ*, 168(5), 547-552. 116-118

38. Le Mellédo, J. M., Mahil, N., & Baker, G. B. (2004). Nitric oxide: A key player in the relation between cardiovascular disease and major depressive disorder? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(6), 414-416. 119

39. Lespérance, F., Frasure-Smith, N., Juneau, M., & Thérioux, P. (2000). Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Archives of Internal Medicine*, 160(9), 1354-1360. 53, 120-122

40. Lespérance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M., & Bourassa, M. G. (2002). Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, 105(9), 1049-1053. 61, 86, 90, 92, 122, 123

41. Luukinen, H., Laippala, P., & Huikuri, H. V. (2003). Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *European Heart Journal*, 24(21), 2021-2026. 124, 125

42. Markovitz, J. H., Shuster, J. L., Chitwood, W. S., May, R. S., & Tolbert, L. C. (2000). Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *American Journal of Psychiatry*, 157(6), 1006-1008. 126-128
43. Musselman, D. L., Tomer, A., Manatunga, A. K., Knight, B. T., Porter, M. R., Kasey, S., ... & Nemeroff, C. B. (1996). Exaggerated platelet reactivity in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 153(10), 1313-1317. 129-133
44. Musselman, D. L., Marzec, U. M., Manatunga, A., Penna, S., Reemsnyder, A., Knight, B. T., ... & Nemeroff, C. B. (2000). Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 875-882. 58, 128, 132, 134-138
45. Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysoshoou, C., Tsetsekou, E., Papageorgiou, C., Christodoulou, G., & Stefanadis, C. (2004). Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study. *European Heart Journal*, 25(6), 492-499. 139
46. Rahman, A. A., Platt, R. W., Beradid, S., Boivin, J. F., Rej, S., & Renoux, C. (2024). Con comitant use of selective serotonin reuptake inhibitors and oral anticoagulants and risk of major bleeding: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 7(3), e243208. 140, 141
47. Serebruany, V. L., Glassman, A. H., Malinin, A. I., Nemeroff, C. B., Musselman, D. L., van Zyl, L. T., ... & SADHART Study Group. (2003). Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*, 108(8), 939-944. 142
48. Serebruany, V. L., Gurbel, P. A., & O'Connor, C. M. (2001). Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacological Research*, 43(5), 453-462. 89, 108, 143, 144
49. Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A., Baughman, K. L., Schulman, S. P., Gerstenblith, G., ... & Champion, H. C. (2005). Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *New England Journal of Medicine*, 352(6), 539-548. 145
50. Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., Romanelli, J., Richter, D. P., & Bush, D. E. (2000). Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*, 160(12), 1818-1823. 44, 88, 146-148



LÍNEA  
NEUROPSIQUIÁTRICA  
ROEMMERS

# Meridian

ESCITALOPRAM

# Meridian 20

ESCITALOPRAM

- ✓ **Rápido comienzo de acción.**<sup>1</sup>
- ✓ **Nivel de evidencia A1 en ataque de pánico, fobia social, TAG y TOC.**<sup>1,2</sup>
- ✓ **Facilidad posológica: puede ingerirse con o sin alimentos en una única dosis diaria.**<sup>3</sup>
- ✓ **En depresión moderada o severa. Dosis máxima recomendada 20 mg.**<sup>3</sup>
- ✓ **Seguridad en pacientes polimedicados.**<sup>1</sup>

MERIDIAN 20

**NUEVA  
PRESENTACIÓN**  
**x60 COMPRIMIDOS**



## PRESENTACIONES

**MERIDIAN 10 MG:** Comprimidos recubiertos por 15, 30 y 60.

**MERIDIAN 20 MG:** Comprimidos recubiertos por 15, 30 y 60.

1- Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 853-861.// 2- Abejuela HR. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An Algorithm for Generalized Anxiety Disorder. Harv Rev Psychiatry. 2016 ;24(4):243-56// 3- Prospecto Roemmers. [https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P\\_000001123103.pdf](https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P_000001123103.pdf).





LÍNEA  
NEUROPSIQUIÁTRICA  
ROEMMERS



# PROCETINA

Vortioxetina



**INNOVACIÓN TERAPÉUTICA  
EN LA DEPRESIÓN Y SUS  
SÍNTOMAS COGNITIVOS**



**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA