

Capítulo 19

Calidad de vida y distrés psicológico en la enfermedad celíaca

Cristina Sfoggia, Gabriela Longarini, Florencia Costa, Horacio Vázquez, Eduardo Mauriño, Julio C. Bai

Sección Intestino Delgado; Unidad de Clínica; Departamento de Medicina; Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo. Buenos Aires, Argentina.

csfoggia@hotmail.com, gabilongarini@hotmail.com, floppycosta@gmail.com, hvazquez@intramed.net, eduardomaurino@speedy.com.ar, jbai@intramed.net

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.56>

Referenciar este capítulo

Sfoggia C, Longarini G, Costa F, Vázquez H, Mauriño E, Bai JC. *Calidad de vida y distrés psicológico en la enfermedad celíaca*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 389-406.

Resumen

Tanto la calidad de vida como el estado psíquico de los pacientes celíacos han sido objeto de estudio en investigaciones recientes. Este capítulo tiene como objetivo una revisión de las evidencias científicas publicadas sobre aspectos psicológicos de los pacientes celíacos y analizar la manera en que ellos perciben su enfermedad. Los resultados de los diversos estudios son disímiles y a veces contradictorios. La calidad de vida se haya claramente disminuida en los pacientes con síntomas clásicos de la enfermedad evaluados al diagnóstico. La dieta libre de gluten mejora significativamente dicha percepción. En cambio, la situación en los pacientes con enfermedad subclínica no es tan clara. El trastorno psíquico más referido y más estudiado en los celíacos es la depresión. La evidencia confirma que ésta se presenta en más prevalente y con más severidad entre pacientes que en la población general. Tanto los factores fisiológicos como los psico-ambientales pueden ser responsables de la misma y probablemente interaccionen entre sí. También los trastornos de ansiedad han sido estudiados y hasta el momento parece adecuado considerarlos formas reactivas frente al diagnóstico o bien asociadas a las dificultades en el seguimiento de la dieta y su impacto a nivel social. En este sentido, las evidencias parecen sugerir que estos se podrían considerar como trastornos adaptativos con estado ansioso. No existe, en cambio, acuerdo con respecto a los efectos del tratamiento sobre dichos síntomas, habiéndose reportado mejoría en algunos estudios pero no en otros. La depresión generalmente afecta de manera negativa tanto la adherencia a los tratamientos como la evolución de la enfermedad y la percepción de la calidad de vida es que resulta importante indagar su presencia al momento del diagnóstico.

Abstract

Both the quality of life and the psychological status of celiac patients have been explored in recent research. This chapter aims to review the reported evidence on psychological aspects of celiac disease patients and how is their perception of the disease. Nevertheless, studies sometimes show controversial and contradictories results. When evaluated prior to diagnosis, patients with a symptomatic clinical presentation had an evident decrease in their quality of life. The gluten-free diet improves such perception. On the other hand, evidence on quality of life of patients with subclinical disease is not so clear. Depression is the most common referred and studied mental disorder. Depression has been reported more prevalent and more severe in celiac patients than in the general population. Physiological and environmental factors seem to be responsible of this psychological disturbance and this outcome could be a result of the interaction between these factors. Also anxiety disorders had been studied, but with less clear results. Currently, it seems accurate to consider them reactive forms to diagnose or associated with difficulties in following the diet and its impacts on social life. In this sense, the evidence seems to suggest that these could be considered as adjustment disorders with anxious mood. There is, however, regarding the arrangement effects of treatment on these symptoms, having reported improvements in some studies but not in others. Depression usually negatively affects both treatment adherence and the evolution of the disease and the perception of quality of life is that it is important to investigate their presence at diagnosis.

1. Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica autoinmune mediada por células T precipitada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos y que afecta al 1% de la población general.¹ La dieta libre de gluten (DLG) es el único tratamiento efectivo para aliviar los síntomas, normalizar los cambios bioquímicos y el daño mucoso intestinal propio de la enfermedad.¹ La realización de la DLG por el resto de la vida de los pacientes puede significar un desafío debido al alto costo económico, las restricciones sociales y las dificultades de adhesión a la misma.² Por estos motivos, en los últimos años ha crecido el interés en evaluar una serie de aspectos tales como: si la enfermedad afecta la calidad de vida (CV) de los pacientes, si ello se relaciona con las características clínicas de presentación, si el tratamiento impacta positivamente estos parámetros o si las alteraciones del ánimo, como la depresión o la ansiedad, pueden influir en la CV y en la adherencia a la DLG.³⁻⁶

Ante la evidencia de una amplísima variabilidad sintomática de la EC, recientes esfuerzos han intentado clarificar y unificar criterios clínicos.² En este sentido, las formas de presentación clínica de la EC han sido clasificadas en: sintomática (con síntomas intestinales -denominada clásica- y extraintestinales) y subclínica (pacientes con o sin signos característicos que cursan por debajo del umbral de detección clínica).² Es esperable, y las investigaciones así lo confirman, que las diferencias clínicas correlacionen con aspectos psicológicos y de CV, tanto antes del diagnóstico como luego de iniciada la DLG.⁷

Por tal razón, el presente capítulo explorará los conocimientos científicos existentes acerca de la relación de la EC con la CV, los trastornos psicológicos, la depresión y ansiedad, y las implicaciones y consecuencias que acarrea el tratamiento específico con la DLG.

2. Calidad de vida

Por Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) entendemos al estado de salud tal como es percibido por el individuo, en relación con la enfermedad misma y con los efectos que los tratamientos tienen sobre la persona; queda bien claro que este concepto se enfoca en el aspecto subjetivo del paciente. La medición de la CVRS es una valoración cuantitativa de la percepción subjetiva del estado de salud y que incluye no sólo los aspectos físicos sino también, los emocionales y los sociales. Dicha medición se ha vuelto insoslayable en el análisis de la efectividad de las terapéuticas empleadas y la evolución de los padecimientos, especialmente en enfermedades crónicas. El análisis de la CVRS se basa en un concepto multidimensional, que incluye la evaluación del bienestar psicológico, el estado emocional, el funcionamiento físico y social y la percepción general de la salud por parte del paciente.³⁻⁶ En relación a las enfermedades gastrointestinales, los aspectos más relevantes abarcan la percepción del alivio de síntomas gastrointestinales y los beneficios que ello pueda acarrear en el estado funcional y el bienestar general.⁴ La CVRS puede ser medida por una variedad de instrumentos, cuestionarios tanto generales como específicos para cada enfermedad. Los cuestionarios generales abarcan un espectro amplio de dominios y permiten la comparación entre diversas enfermedades y poblaciones; en cambio, los cuestionarios específicos para cada enfermedad se centran en aspectos particulares de la misma y su tratamiento y resultan más sensibles en la detección de

pequeños cambios en la CV.⁶ La mayoría de los estudios que evalúan la CV en pacientes con EC utilizaron cuestionarios generales que se centran en ítems genéricos desarrollados para enfermedades crónicas. Los más frecuentemente utilizados son: cuestionario *Short Form Health Survey (SF-36)*, el índice de *Psychological General Well-being (PGWB)*, el cuestionario *EuroQuol-5D (EQ)* y el índice de *Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)*.³⁻⁶ El *SF-36* mide el estado funcional y de bienestar e incluye ocho ítems subdivididos en tres categorías: el estado de salud físico, el estado mental y una combinación de ambas que incluye vitalidad y salud general.^{4,9,11} El *GIQLI* es un cuestionario auto administrado diseñado para evaluar la CV en pacientes con enfermedades gastrointestinales.⁵ El cuestionario *EQ* es un cuestionario auto administrado que muestra un perfil descriptivo junto con un índice de la CV. Incluye cinco dimensiones: movilidad, atención personal, actividades diarias, dolor y ansiedad-depresión.^{5,7,9} El *PGWB* es un cuestionario validado y confiable que permite evaluar el distrés y el estado mental del paciente.¹⁰ En los últimos años se han introducido cuestionarios específicos para EC, tanto para poblaciones pediátricas como para adultos pero, lamentablemente, la evidencia respecto a su eficacia es aún limitada.^{3,5,6}

2.1. Calidad de vida en pacientes con enfermedad celíaca. Importancia de la forma de presentación clínica y efecto de la dieta libre de gluten.

Desde el comienzo de las investigaciones centradas en el análisis de la CV de pacientes con EC hay un convencimiento general de que la misma se encuentra significativamente reducida antes del diagnóstico. Estudios con una adecuada caracterización clínica permitieron observar que los pacientes que cursan su enfermedad activa antes del diagnóstico con síntomas gastrointestinales clásicos presentan una marcada disminución de la CV comparada con la población general.^{4,7,9} En este contexto, estudios prospectivos han demostrado que los pacientes celíacos sintomáticos presentan al diagnóstico scores de CV similares a los pacientes que padecen trastornos crónicos invalidantes tales como accidentes cerebro vasculares.⁷

Una serie limitada de estudios ha demostrado que los individuos diagnosticados con EC como consecuencia de la pesquisa en poblaciones con alto riesgo de la enfermedad tienen una mejor CV que aquellos pacientes diagnosticados por presentar síntomas^{8,12-15} (Figura 1). Es de destacar que la gran mayoría de los pesquisados que resultaron padecer EC correspondían al grupo subclínico. El estudio longitudinal con un seguimiento durante cuatro años luego del diagnóstico efectuado por Nachman et al.¹² demostró que aquellos pacientes provenientes de la pesquisa tuvieron scores finales de CV similares a los de la población general y sin cambios significativos respecto de los basales. Un reciente estudio de Rosén et al.¹⁷ evaluó la CV en adolescentes diagnosticado por pesquisa en población de alto riesgo. En dicho estudio se observó que, a pesar de caracterizarse a la población como subclínica, no todos los pacientes se veían a sí mismo como sanos, y el diagnóstico de EC junto con su tratamiento representó un beneficio en su salud. A pesar de ello, un subgrupo veía a la enfermedad como un estigma que limitaba su vida diaria, en especial en la esfera social y más acentuada en el sexo femenino.

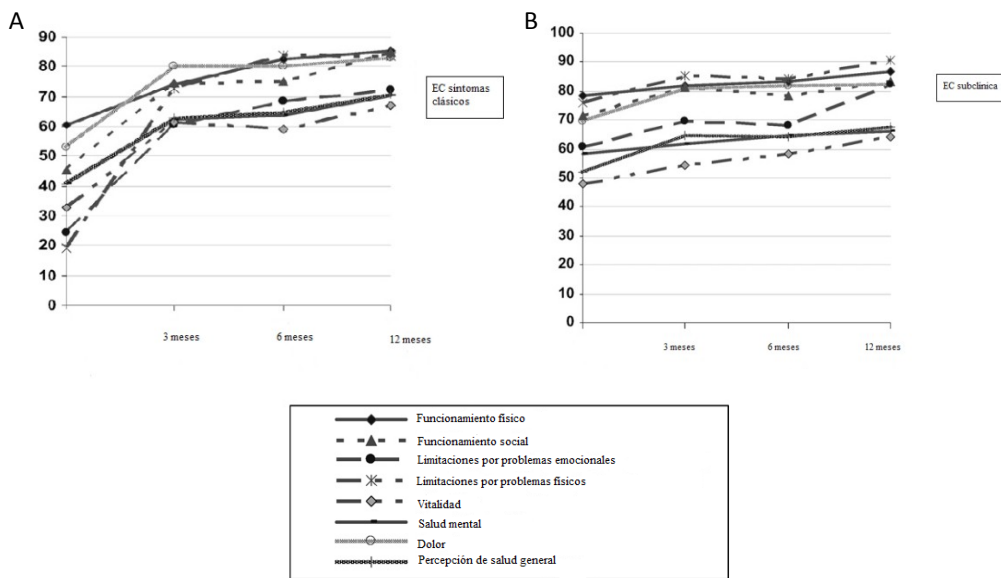


Figura 1. Evaluación longitudinal de los parámetros de calidad de vida medidos mediante el cuestionario SF-36 en una serie consecutiva de pacientes evaluados trimestralmente durante el primer año luego del diagnóstico. La evaluación se efectuó discriminando pacientes con enfermedad celíaca clásica (A) o subclínica (B). La mejoría fue notablemente significativa a los 3 meses de tratamiento.⁶

En general, los estudios sugieren que el inicio de la DLG implica una mejoría de la CV que, para algunos autores, genera scores similares a los de la población general en el largo plazo.⁸ Sin embargo, otros autores postulan que la mejoría en la CV debido a la DLG no logra equipararse a la percepción de la población general.^{6,11} Una evaluación rápida de estas disparidades en cuanto a la respuesta a la DLG sugiere que podrían deberse a diferencias culturales entre las poblaciones involucradas; sin embargo, las diferencias más notables parecerían residir en el tipo de diseño de las investigaciones. Así, la mayoría de los estudios acometen la investigación con un diseño transversal evaluando poblaciones diferentes tanto al diagnóstico como luego de tratamiento. Aspecto metodológico que le resta valor a las conclusiones. Los pocos estudios que tuvieron un diseño prospectivo y longitudinal sugieren que la DLG produce un impacto significativo en la CV de los pacientes. Más aún, algunos estudios reportaron un impacto positivo de la DLG en relación a la CV, tanto en las formas clásicas como en las subclínicas. Es así que Ciacci et al.²⁷ observaron que el 84% de sus pacientes mejoraron su percepción de la CV luego de iniciada la DLG. Casellas et al.,⁵ quienes evaluaron la CV mediante la utilización de los cuestionarios *GIQLI* y *EQ* pre-tratamiento y post DLG observaron que los valores disminuidos de ambos cuestionarios pre-tratamiento mejoraron significativamente luego de la DLG y que los mismos fueron similares a los de la población general. Finalmente, Nachman et al.⁸ confirmaron estas observaciones y demostraron que el impacto positivo de la DLG fue más significativo en los primeros tres meses luego de iniciado el tratamiento específico (Figura 1). Los scores de CV luego de un año de DLG fueron comparables a los de la población general, sin importar la severidad clínica que presentaran al diagnóstico ni el grado de adherencia a la DLG (Figura 1). En forma interesante, la continuación de este estudio longitudinal demostró un deterioro en los

ítems del cuestionario SF-36 luego de 4 años de tratamiento (Figura 2). Lo más notable de esta observación es que los pacientes que adhirieron estrictamente a la DLG presentaban una CV similar a la de los controles. Contrariamente, los pacientes parcialmente adherentes presentaban un deterioro significativo en la misma (Figura 3).¹² Un interesante hallazgo de este estudio fue que los pacientes con clínica menos severa al momento del diagnóstico tuvieron una disminución de los índices de CV luego de cuatro años de DLG independientemente del grado de adherencia a la misma. Los autores postularon que dicho efecto se podría deber a la carga que implicaría una dieta tan restrictiva frente a la baja percepción de enfermedad.¹²

Observaciones generalizadas sugieren que pacientes de sexo femenino con EC suelen presentar mayor deterioro de la CV que los varones, tanto al diagnóstico como luego del tratamiento y aun cumpliendo estrictamente con la DLG. Estos hallazgos son principalmente observados en los dominios mentales de los diferentes cuestionarios.^{3,5,6,9,11} Se ha postulado que dicho fenómeno podría deberse a la mayor prevalencia de ansiedad en las mujeres.⁶ La presencia de síntomas clínicos y una disminución en la CV podría estar relacionada con la existencia de un segundo desorden aún no detectado, como suele ser el síndrome de intestino irritable, la insuficiencia pancreática, el sobrecrecimiento bacteriano o la colitis microscópica.^{6,14}

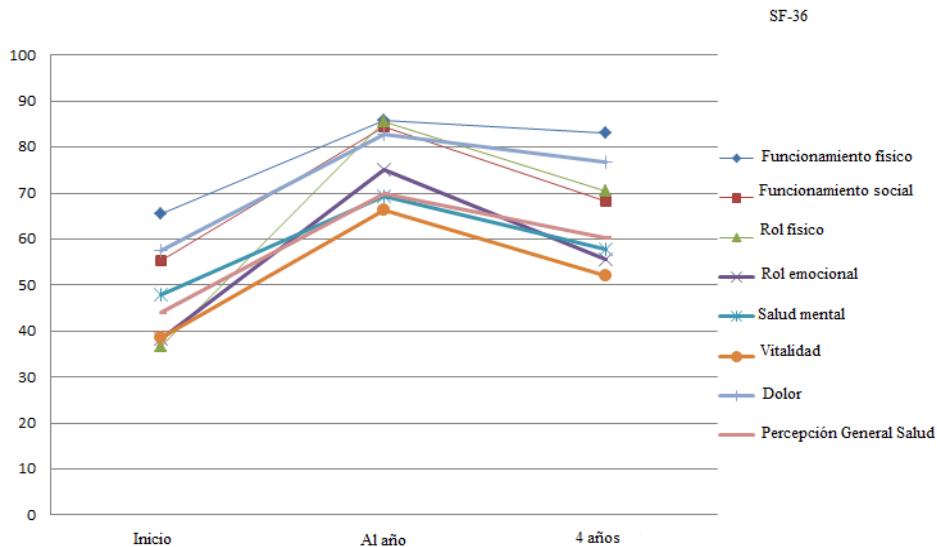


Figura 2. Calidad de vida reportada por cuestionarios del SF-36 en una población general de pacientes con enfermedad celíaca evaluada al momento del diagnóstico, al año y a los cuatro años de iniciado el tratamiento. El incremento de los escores al año de la evaluación significan mejoría de los dimensiones evaluadas. Se observa un deterioro de la mayoría de las dimensiones a los cuatro años.¹²

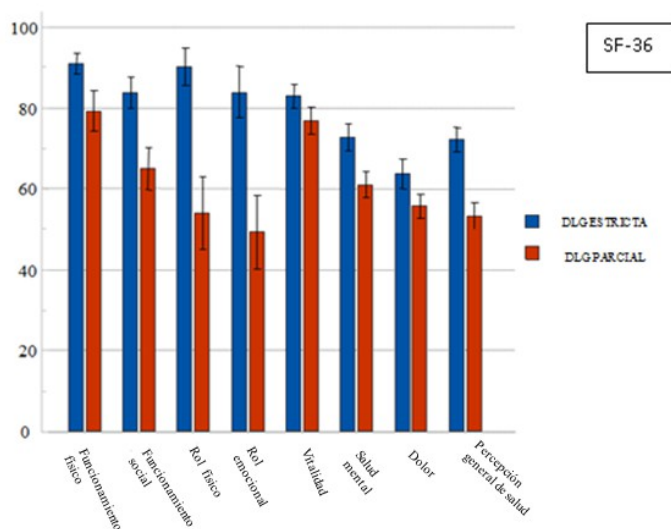


Figura 3. Calidad de vida a los cuatro años de seguimiento de acuerdo al grado de adherencia a la dieta libre de gluten: estricta (barras azules) o parcial (barras rojas). Los pacientes con adherencia estricta tienen scores significativamente mejores que aquellos de cumplimiento parcial.¹²

En resumen de esta sección, los pacientes con EC tienen una menor CV que la población general. Las evidencias sugieren que esta afectación es importante en pacientes sintomáticos, en especial aquellos con sintomatología clásica. Por el contrario, existe coincidencia entre los pocos estudios realizados que los pacientes diagnosticados por pesquisa (generalmente subclínicos) no presentan desmejoramiento de la CV. La DLG produce una rápida mejoría de todas las dimensiones de CV en los pacientes con EC sintomática. La respuesta de pacientes subclínicos ante el tratamiento parecería ser de escasa significancia.

3. Enfermedad celíaca y trastornos psicológicos

Abordar el tema de los trastornos psicológicos en la EC resulta, a primera vista, muy interesante pero suele ser difícil de comprender. Multiplicidad de investigaciones se han orientado a su evaluación, especialmente en la última década, con resultados disímiles e incluso contradictorios. Desde las primeras descripciones de la enfermedad se hizo referencia a síntomas y trastornos psicológicos aunque de forma vaga y no consistente con un cuadro específico. Así, por ejemplo, se hablaba de un “cansancio” considerado de origen psíquico, ya que persistía aun cuando el paciente hubiera mejorado clínicamente.¹⁸ Una conducta caracterizada por “berrinches, irritabilidad y negativismo” fue descrita en 1950 en un grupo de niños que cambiaron espectacularmente apenas instaurada la DLG; mientras que, en adultos, se describió un “síndrome de insomnio, depresión y dolor de cabeza”.¹⁹

A lo largo de la corta historia de la enfermedad se ha caracterizado a los pacientes celíacos como mentalmente peculiares, nerviosos, inestables, depresivos e incluso esquizofrénicos.^{20,21} Hacia el

año 1970, D. Goldberg²² realizó la primera evaluación estandarizada en un grupo de pacientes con DLG y encontró una alta prevalencia de rasgos depresivos que no guardaban relación con los síntomas gastrointestinales ni con el estado nutricional. En el seguimiento a un año, el mismo autor no encontró pacientes esquizofrénicos entre sus evaluados [enfermedad que si había sido referido previamente por Dohan²¹] y observó que aquellos individuos que permanecían enfermos tenían a menudo una historia familiar de enfermedad psiquiátrica. Este autor concluyó que los signos de depresión, habituales en los pacientes celíacos, posiblemente tuvieran relación con factores genéticos. Posteriormente, otros autores también encontraron una mayor prevalencia de historia psiquiátrica previa al diagnóstico de EC, siendo la depresión el cuadro psíquico más frecuentemente asociado.²³ Por otro lado, los trastornos de ansiedad (estado de ansiedad reactivo al diagnóstico, fobia social y trastorno de pánico) también han sido relacionados con la EC, aunque en este caso sin pruebas concluyentes.

4. Ansiedad

Si bien se han referido la presencia de niveles elevados de ansiedad inespecífica en pacientes celíacos, ésta no parece ser un rasgo estable de la personalidad sino un estado reactivo al diagnóstico o secundario a los síntomas. Al menos esto es lo que parece sugerir un estudio realizado por Addolorato et al.²⁴ quienes evaluaron ansiedad y depresión utilizando la escala de *Ansiedad Estado-Rasgo de Hamilton* y el *Zung Self Rating Depression Scale*, respectivamente. Estos autores encontraron que la ansiedad revertía en el seguimiento al año. Asimismo, se ha reportado un número significativamente alto de pacientes con trastornos de pánico y depresivos pero generalmente asociados con una tercera condición médica muy frecuente en EC, la tiroiditis autoinmune, por lo que los autores proponen una posible asociación causal.²⁵

Otro trastorno ansioso asociado a la EC es la fobia social en sus formas específica o generalizada y más severa, presente tanto en pacientes de reciente diagnóstico como en aquellos que ya se hallaban cumpliendo DLG.²⁶ Como es de esperar, también se observó un porcentaje significativamente mayor de depresión asociada. Esto podría considerarse en línea con los resultados del estudio de C. Ciacci et al.²⁷ quienes describen más problemas en la vida social y ansiedad relacionada con el sentirse diferente de la población general en aquellos pacientes diagnosticados después de los 20 años de edad y aún con buena adherencia a la dieta. En forma interesante, este estudio de diseño transversal de poblaciones no relacionadas, no detectó diferencias entre los pacientes con reciente diagnóstico comparado con los que se hallaban bajo DLG.²⁷ A diferencia de anteriores evidencias, un estudio realizado en Alemania sugirió un mayor riesgo de padecer un probable trastorno de ansiedad (pero no depresión) restringido a mujeres celíacas con DLG comparadas con la población general.²⁸ En dicho estudio llama la atención que el riesgo fuese menor entre aquellos pacientes que vivían solos. Nuevamente, se nos plantea la cuestión del peso de los factores sociales y se podría pensar que, para algunas mujeres celíacas que adhieren a la DLG, el entorno social pudiera ser vivido más como una carga que como una ayuda. Un estudio de seguimiento a 10 años realizado por Hallert et al.²⁹ que evaluó el peso de la enfermedad en términos de preocupaciones, restricciones y balance personal, demostró que las mujeres expresaban más preocupación por el impacto en las relaciones con amigos y por tener que abstenerse de “importantes cosas” en la vida. Por último, un reciente meta-análisis que evaluó la fortaleza de la asociación entre ansiedad y EC basándose en la revisión de

11 investigaciones seleccionadas, concluyó que los adultos celíacos no difieren en términos de ansiedad de aquellos de la población general o portadores de otras enfermedades crónicas.³⁰

En resumen, la ansiedad parece estar presente en los pacientes con EC pero no como una característica propia de la enfermedad en sí, sino posiblemente, como una forma reactiva frente al diagnóstico o bien asociada a las dificultades en el seguimiento de la dieta y su impacto a nivel social. En este sentido creemos que se debería considerar la existencia de un grupo de pacientes a quienes les cabría el diagnóstico de trastorno adaptativo con estado ansioso.

5. Depresión

La depresión es el trastorno psíquico más antiguamente referido y estudiado en EC. Usamos aquí el término en su sentido amplio sin discriminar las diferentes formas clínicas de la misma, dado que los estudios publicados han utilizado diversos instrumentos de evaluación no permitiendo la exacta transpolación de sus resultados. En 1982, Hallert y Derfeldt²³ reportaron hallazgos similares en un área de Suecia con alta prevalencia de EC; el 21% de los pacientes había recibido atención psiquiátrica previo al diagnóstico, siendo la depresión el hallazgo más frecuente. En un estudio posterior, Hallert y Aström,³¹ encontraron niveles significativamente altos en la escala 2 del *Depresión Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2* en comparación con un grupo control de pacientes quirúrgicos. Interesantemente, este resultado no correlacionó de manera significativa con los síntomas abdominales y los autores describieron un característico humor depresivo en los pacientes, diferente al de otras condiciones médicas, como por ejemplo colitis. Esto los llevó a considerar a la psicopatología depresiva como un rasgo característico de los adultos con EC, proponiendo que, posiblemente, esta sea una consecuencia de la malabsorción, hipótesis de la que nos ocuparemos más adelante. En un estudio de Vaitl y Stouthamer-Geisel, que evaluó una cohorte de pacientes con EC mediante un cuestionario auto-administrado [*Symptom Check List Revised (SCL 90-R)*] se observó que una importante proporción de pacientes tenía historia previa de síntomas psíquicos por los que habían recibido tratamiento con medicamentos (32%) y/o psicoterapia (14%). Estos autores concluyeron que los pacientes celíacos presentaban un estado "psicovegetativo" de agotamiento con remarcado componente depresivo.³²

Una investigación realizada en Italia en 1998 evaluó, en forma transversal, la depresión en pacientes adultos con EC comparándolo con individuos sanos y pacientes con hepatitis crónica persistente.³³ Utilizando una versión modificada del *Zung Self-Rating Depression Scale* concluyeron que los síntomas depresivos constituyen un rasgo característico de los pacientes celíacos en forma independiente del momento del diagnóstico y de la realización de la DLG. A pesar de las limitaciones del diseño del estudio para establecer estas últimas apreciaciones, estos autores identificaron tres características principales asociadas a la EC: reactividad, pesimismo y astenia-anhedonia. Asimismo, Addolorato et al.²⁴ encontraron que un elevado número de pacientes presentaban depresión y que esta se mantenía sin cambios significativos después de un año con DLG. Los autores propusieron que la depresión hallada podría estar relacionada con una reducción en la CV. Recientemente, dos estudios longitudinales y prospectivos de Nachman et al.,^{8,12} que evaluaron CV y depresión al momento del diagnóstico y a los cuatro años de seguimiento, mostraron elevados porcentajes de depresión inicial, especialmente en los pacientes que presentaban un curso clínico sintomático clásico (síntomas

digestivos). Este trastorno mejoró notablemente después de un año con DLG para deteriorarse levemente en la evaluación de los cuatro años, sin volver a los niveles patológicos iniciales (Figura 4). Los autores encontraron una relación inversa entre la sintomatología depresiva y la adherencia a la dieta (Figura 5). En forma similar a estas observaciones, autores finlandeses detectaron una inicial mejoría en la CV en un grupo con DLG después de un año de tratamiento, sin embargo, la CV evaluada ocho años después del diagnóstico empeoró en relación al grupo control. A pesar de las diferencias existentes en las investigaciones en cuanto a poblaciones involucradas, materiales, metodología aplicada a las investigaciones y los resultados que imposibilitan la comparación entre los estudios, podemos decir que hay suficiente coincidencia en cuanto a que la depresión se presenta con mayor frecuencia y severidad entre los pacientes celíacos que en la población general. Para más abundar, un amplísimo estudio poblacional en Suecia, encontró una asociación estadísticamente significativa entre EC y depresión, lo que no parece dejar lugar a dudas.³⁴ Finalmente, un reciente meta-análisis publicado por Smith y Gerdes³⁰ llegó a similar conclusión revisando 18 diferentes estudios publicados. Estos autores evaluaron que se requerirían más de 8.000 nuevos reportes negativos para la asociación si se quisiera negar estos resultados. En cambio, no existe acuerdo bibliográfico con respecto a los efectos que la DLG tiene sobre dichos síntomas, habiéndose reportado mejoría en algunos estudios,^{8,12,36,37} pero no en otros.^{24,33}

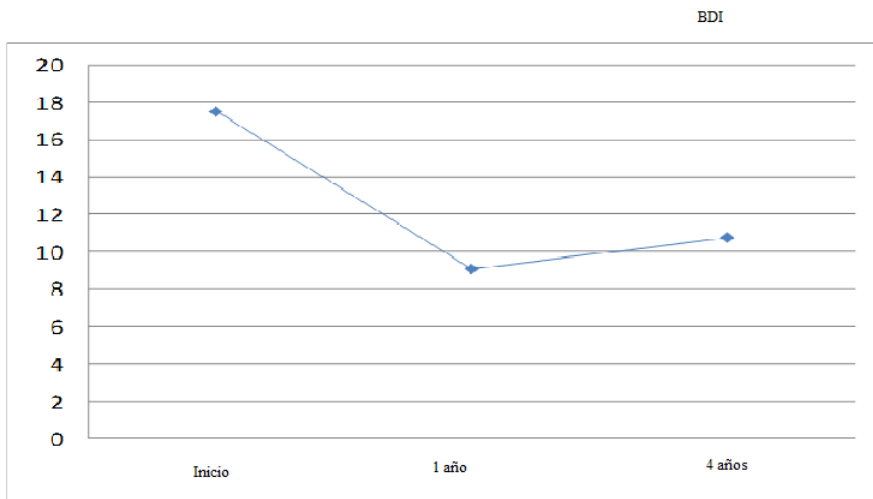


Figura 4. Curso de los niveles de depresión al diagnóstico y al seguimiento a largo plazo (uno y cuatro años) medidos mediante el Índice de Depresión de Beck (BDI) en una serie de pacientes con enfermedad celíaca.¹²

En resumen, la depresión se halla probadamente asociada a la EC y su evaluación debería formar parte del diagnóstico. Es importante considerar que la depresión puede afectar adversamente el curso de la enfermedad disminuyendo la motivación y la energía necesaria para cumplir con la dieta, impactando negativamente en las relaciones interpersonales incluida la relación médico-paciente e induciendo a una evaluación negativa de los resultados del tratamiento por parte del paciente.⁵¹ Las personas deprimidas tienen tres veces más probabilidades de no

cumplir con los tratamientos comparadas con aquellas que no lo están.⁵² Con respecto a los efectos que la DLG tiene sobre la depresión, es aún prematuro sacar conclusiones dadas las diferencias arrojadas por las investigaciones. Seguramente la evaluación de las ventajas y desventajas del tratamiento es una de las líneas de estudio a futuro. Por último, un campo interesantísimo se plantea actualmente en relación a los factores relacionados con la absorción y los procesos inmunes, sobre todo inflamatorios referidos a la conexión intestino-cerebro.

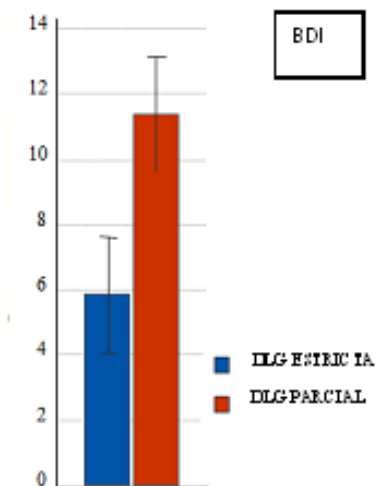


Figura 5. Niveles de depresión a los cuatro años del diagnóstico medidos mediante el Índice de Depresión de Beck (BDI) en una serie de pacientes con enfermedad celíaca categorizados de acuerdo al grado de cumplimiento de la dieta libre de gluten (barra azul: cumplimiento estricto; barra roja: cumplimiento parcial).¹²

5.1. Investigaciones acerca de la fisiopatología de la depresión

Desde el punto de vista fisiopatológico, la depresión es un cuadro complejo y multifactorial que puede ser generado por diversos factores, entre otros: los biológicos, tales como los nutricionales (ligados a la malabsorción y sus consecuencias), genéticos, inmunológicos y endocrinológicos.^{25,43} Además, se deben considerar los factores psicoambientales debido a que la EC es una enfermedad crónica⁵¹ donde el sufrimiento puede ser generado por los síntomas y por los inconvenientes de tener que seguir una dieta restrictiva de por vida. La malabsorción de nutrientes podría ser el mecanismo mediador entre EC y depresión al interferir en la producción de neurotransmisores fundamentales en la regulación del humor, en particular, las deficiencias relativas a la malabsorción de triptófano necesario para la producción de serotonina, un neurotransmisor central en la regulación del estado de ánimo y la ansiedad.³⁵ Hallert et al.³⁶ determinaron las concentraciones de los metabolitos de las tres principales monoaminas en el líquido cefalorraquídeo de una corta serie de pacientes y encontraron una significativa reducción en los niveles de 5-hidroxi-indol acético, ácido homovanílico y 3-metoxi 4-hidroxi feniletilenglicol (MOPEG), todos ellos indicativos de una reducción en el metabolismo central de las tres monoaminas (serotonina, dopamina y noradrenalina). Las concentraciones, particularmente las de MOPEG, correlacionaron inversamente con los síntomas depresivos. En un estudio posterior, los mismos autores exploraron las concentraciones de las monoaminas en pacientes tratados

con DLG.³⁷ Este estudio sugirió que el nivel reducido de las mismas podría estar relacionado con una pobre absorción intestinal. La síntesis de monoaminas es regulada, entre otros componentes de la dieta, por la vitamina B6, que generalmente es malabsorbida por los pacientes celíacos. El mismo grupo escandinavo, realizó el seguimiento de pacientes celíacos con diagnóstico de depresión y que no habían mejorado luego de un año con DLG a pesar de haber normalizado el daño mucoso intestinal.³⁸ Cuando fueron reevaluados a los tres años y después de haber recibido vitamina B6 por vía oral (80 mg/día de piridoxina) observaron una significativa disminución de los síntomas depresivos. En un estudio multicéntrico, doble ciego, realizado en pacientes con DLG estricta y suplemento diario con vitamina B, se demostró una normalización de los niveles plasmáticos de homocisteína (marcador del estado de la vitamina B) que correlacionó con el mejoramiento del bienestar general y una disminución significativa de la ansiedad y la depresión.³⁹ Otros efectos de la malabsorción pueden causar síntomas que se confundan y/o superpongan con la depresión. La deficiencia de ácido fólico puede producir fatiga, apatía y alteraciones de la memoria. Una deficiencia de hierro, con o sin anemia, puede producir sensación de cansancio y fatiga fácil. Al respecto, una investigación italiana evaluó más recientemente la prevalencia, las características y las asociaciones de la fatiga crónica y la depresión.⁴⁰ Los resultados demostraron que la fatiga es una característica de la EC con poca mejoría con DLG. Estos autores sugirieron que la fatiga podría tener un origen cognitivo-afectivo y que tendería a disminuir en los pacientes tratados, mientras que la depresión se mantendría o incluso empeoraría.

La EC se asocia a una probabilidad aumentada de padecer otras enfermedades endocrinas autoinmunes tales como la diabetes tipo I (DM1) y la tiroiditis de Hashimoto, ambas con mayor riesgo de padecer depresión.^{41,42} Carta et al.²⁵ encontraron alta prevalencia de trastornos de pánico y depresión en aquellos pacientes celíacos con anticuerpos antitiroideos positivos. Ellos sugirieron que la asociación con tiroiditis subclínica podría representar un significativo factor de riesgo para estos trastornos psiquiátricos. Garud et al.⁴³ estudiaron la prevalencia de trastornos psiquiátricos y autoinmunes en EC encontrando que el riesgo de depresión era el mismo que el de la población general, pero que resultaba ser mayor cuando se asociaba con DM1, llegando a duplicar el porcentaje de pacientes con depresión clínica.

6. La enfermedad celíaca y la esfera emocional

El componente psicoafectivo de la EC no puede dejar de considerarse siendo que el distrés psicológico y la adaptación emocional y social a la enfermedad y al tratamiento seguramente desempeñan un papel importante. La depresión puede desarrollarse como consecuencia del malestar producido por los síntomas de la enfermedad, más aún, en los casos bastante frecuentes en que el paciente no recibe un diagnóstico inicial y deambula durante años sin encontrar una respuesta a su padecimiento. Pero nuevamente nos encontramos con algunos resultados contradictorios, ya que al menos en dos estudios la depresión no correlacionó con la presencia de sintomatología somática.^{11,28} Sin embargo, Nachman et al.⁸ al evaluar una cohorte de pacientes al diagnóstico utilizando el *Inventario de Depresión de Beck (BDI)* encontraron un elevado número de casos de depresión moderada y/o severa en aquellos pacientes con presentación clínica sintomática clásica, pero con valores iguales a la población general en los casos subclínicos. En un estudio epidemiológico reciente desarrollado en Canadá, la prevalencia anual del trastorno depresivo mayor en personas con una o más enfermedades fue del 9.2% en

comparación con el 4.0% en quienes no reportaron condición alguna.⁴⁴ En dicho estudio, la depresión mayor en personas con trastornos intestinales, enfermedad de Crohn y colitis, fue del 16.4%, hallazgos similares a los de otras investigaciones.^{45,46} Toda enfermedad crónica tiene un impacto fuerte en la CV. Uno de los principales cambios, y quizás el que genera mayor deterioro, es el aspecto emocional, ya que la persona se ve obligada necesariamente a un proceso de adaptación rápido para el cual pasa por diferentes etapas que suscitan una serie de emociones comúnmente negativas (miedo, ira, ansiedad). En el caso de la EC, puede parecer que la ecuación entre los cambios necesarios en la dieta en función de los resultados que acarrear es altamente positiva. En este sentido, no debería ser muy difícil la aceptación de la enfermedad y sin duda así sucede muchas veces. Sin embargo, la adaptación a la DLG resulta más dificultosa de lo que impresiona en primera instancia. Los pacientes deben realizar cambios permanentes en aspectos importantes de su vida y en el autocontrol, para lo cual necesitan conocimientos, habilidades y disciplina. Considerando estas dificultades, no es sorprendente que un grupo importante de pacientes desarrollen problemas psicosociales. Relacionando todos estos factores, un estudio italiano evaluó el peso que representa una enfermedad crónica en relación a los síntomas psiquiátricos de la EC, el grado de aceptación de la enfermedad y los efectos que la dieta tiene sobre la CV.⁴ Los resultados mostraron niveles significativamente altos de ansiedad y depresión en el grupo de celíacos como en el de pacientes diabéticos, en comparación con los controles sanos. Además, la duración de la restricción del gluten correlacionó con niveles significativamente más altos de depresión en los pacientes recientemente diagnosticados. Los autores concluyeron que los trastornos afectivos frecuentes en los pacientes celíacos se hallan ligados al hecho de tratarse de una enfermedad crónica y a las dificultades para ajustarse a la dieta, y no deberían ser considerados rasgos de la enfermedad en sí mismos. Las restricciones de la dieta inciden más de lo que se creía en el estilo de vida de los pacientes celíacos ya que interfirieron fuertemente en las actividades cotidianas y la vida social. Una encuesta realizada a pacientes celíacos (74% mujeres) mostró varias áreas en las que el mantenimiento de la DLG tiene un impacto negativo en situaciones tales como: salidas, comer afuera, con la familia, en los viajes y en el trabajo.⁴⁸ En un interesante estudio sueco se investigaron las situaciones que a menudo llevan a confusión e incomodidad en relación a la enfermedad generando conflictos (dilemas) a las personas celíacas con DLG.⁴⁹ Los resultados indicaron que los mismos afectaban diferentes áreas: la emocional, las relaciones interpersonales y las actividades de la vida diaria de los pacientes celíacos en diferentes ámbitos: en el trabajo, durante las compras, en los viajes, comiendo afuera y en casa. Los sentimientos predominantes fueron: el aislamiento, la vergüenza, el temor a la contaminación por gluten y la preocupación por molestar. En las relaciones interpersonales, situaciones como ser olvidados o descuidados, no querer llamar la atención por la enfermedad y evitar hablar del tema o descuidarse para no quedar expuestos. Por último, las complicaciones en la vida diaria se relacionaron con la menor oferta de productos libres de gluten, el doble trabajo y el estar permanentemente atentos y alertas. Pero a pesar de lo expuesto, muchos pacientes con enfermedades no crónicas no muestran elevados niveles de distrés, lo cual plantea la cuestión de cuales podrían ser los factores protectores. Muchos estudios han demostrado la importancia de considerar las características individuales y las habilidades de afrontamiento de los pacientes como factores centrales.

La forma como respondemos a nuestros males se puede convertir en un punto favorable o adverso para nuestro bienestar físico o mental. En este sentido se ha sugerido la presencia de un perfil psicológico específico o perfil celíaco.⁵⁰ Las principales características del mismo serían la irritabilidad acompañada de una elevada reactividad psicofisiológica y un tipo de conformismo

que refleja tanto, la dificultad para expresar los sentimientos como el deseo de mostrar una buena imagen frente a los otros. Los autores propusieron que esta mayor reactividad psicofisiológica podría estar relacionada con la preocupación y el peso de sobrellevar una enfermedad crónica, así como con la hipervigilancia en relación a la alimentación. La tendencia a una conducta conformista puede relacionarse con evitar situaciones de mayor exposición coherente con un estilo de vida limitado por la presencia de una enfermedad crónica.

7. Conclusiones y recomendaciones

En los últimos años, el concepto de CV en relación a la EC ha cobrado relevancia. Los pacientes con EC clásica previo al diagnóstico presentan una disminución de su CV que con el inicio de la DLG experimentan una significativa mejoría. En cambio, la situación en los pacientes con EC subclínica no es tan clara. La depresión es más prevalente y más severa en los pacientes celíacos que en la población general. Desconocemos si existe un factor etiopatogénico preponderante que de cuenta de la misma, sin embargo, es más adecuado pensar en una red de factores que posiblemente interactúen en proporciones variables. En cambio, no existe tal certeza con respecto a los trastornos ansiosos. En todo caso, es necesario que se tome en cuenta la necesidad de evaluar la presencia de ambos trastornos al diagnóstico, en especial la depresión. Esta recomendación se relaciona con la probada asociación que este trastorno psíquico tiene sobre la evolución, adherencia y respuesta a los tratamientos, tal como se ha observado en diferentes enfermedades crónicas. Su evaluación en la consulta primaria puede realizarse mediante sencillas preguntas (apéndice) y a partir de las mismas decidir si resulta pertinente una derivación psiquiátrica o psicológica.

Referencias

1. Green PH, Cellier C. *Celiac disease*. N Engl J Med. 2007; 357: 1731-43.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071600>
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. Gut. 2013; 62: 43-52.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
3. Hallert C, Lohiniemi S. *Quality of life of celiac patients living on a gluten-free diet*. Nutrition. 1999; 15: 795-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(99\)00162-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(99)00162-8)
4. Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti CS. *Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 1287-92. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200312000-00006>
5. Casellas F, Rodrigo L, Vivancos JL, Riestra S, Pantiga C, Baudet JS et al. *Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study*. World J Gastroenterol. 2008; 7(14): 46-52. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.46>
6. Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. *Celiac disease and health-related quality of life*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 5: 83-90. <http://dx.doi.org/10.1586/egh.10.81>
7. Gray AM, Papanicolaou IN. *Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey*. BMC Health Serv Res. 2010; 27(10): 105. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-10-105>
8. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H et al. *Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment*. Dig Liver Dis. 2009; 41: 15-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2008.05.011>
9. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. *Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life*. BMC Gastroenterol. 2011; 7(11): 118. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-11-118>
10. Roos S, Kärner A, Hallert C. *Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years*. Dig Liver Dis. 2006; 38: 177-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.01.004>
11. Hallert C, Grännö C, Grant C, Hultén S, Midhagen G, Ström M et al. *Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 933-8. <http://dx.doi.org/10.1080/003655298750026949>
12. Nachman F, del Campo MP, González A et al. *Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance*. Dig Liver Dis. 2010; 42: 685-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.004>
13. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Mäki M. *Gluten-free diet and quality of life in patients with screen detected celiac disease*. Effect Clin Pract. 2002; 5: 105-13.
14. Johnston SD, Rodgers C, Watson RG. *Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16: 1281-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200412000-00008>
15. Paavola A, Kurppa K, Ukkola A, et al. *Gastrointestinal symptoms and quality of life in screen-detected celiac disease*. Dig Liver Dis. 2012; 44: 814-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.04.019>
16. Zarkadas M, Cranney A, Case S et al. *The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey*. J Hum Nutr Diet. 2006; 19: 41-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2006.00659.x>

17. Rosén A, Ivarsson A, Nordyke K, Karlsson E, Carlsson A, Danielsson L et al. *Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life*. BMC Pediatr. 2011; 10(11): 32. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-11-32>
18. Hess Thaysen HE. *Non-tropical Sprue*. Munksgaard, Copenhagen. 1932.
19. Daynes G. *Bread and tears - naughtiness, depression and fits due to wheat sensitivity*. Proc Royal Soc Med. 1956; 49: 391-94.
20. Paulley JW. *Emotion and personality in the etiology of steatorrhea*. American J Dig Dis. 1959; 4: 352-60. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02231167>
21. Dohan FC. *Cereals and schizophrenia: data and hypothesis*. Acta Psychiatr Scand. 1966; 42: 125-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1966.tb01920.x>
22. Goldberg D. *A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine*. Gut. 1970; 11: 459-65. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.11.6.459>
23. Hallert C, Derfeldt T. *Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations*. Scand J Gastroenterol. 1982; 17: 17-9. <http://dx.doi.org/10.3109/00365528209181037>
24. Addolorato G, Capristo E, Chittoni C et al. *Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study*. Scand J Gastroenterol. 2001; 36: 502-06. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520119754>
25. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF et al. *Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity*. J Psychosom. 2002; 53: 789-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00328-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00328-8)
26. Addolorato G, Mirijello A, Dangelo C et al. *Social phobia in celiac disease*. Scand J Gastroenterol. 2008; 43: 410-5. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520701768802>
27. Ciacci C, D'Agate C, De Rosa A et al. *Self-rated quality of life in celiac disease*. Dig Dis Sci. 2003; 48: 2216-20. <http://dx.doi.org/10.1023/B:DDAS.0000004530.11738.a2>
28. Hauser W, Janke KH, Klump B, Gregor M, Hinz A. *Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet*. World J Gastroenterol. 2010; 16: 2780-7. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i22.2780>
29. Hallert C, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M et al. *Living with celiac disease: controlled study of the burden of illness*. Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 39-42. <http://dx.doi.org/10.1080/003655202753387338>
30. Smith DF, Gerdes LU. *Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease*. Acta Psychiatr Scand. 2012; 125: 189-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01795.x>
31. Hallert C, Aström J. *Psychic disturbances in adult coeliac disease. II. Psychological findings*. Scand J Gastroenterol. 1982; 17: 21-24. <http://dx.doi.org/10.3109/00365528209181038>
32. D. Vaitl, F. Stouthamer-Geisel. *Die Zöliakie - eine psychosomatisch fehleingeschätzte Störung*. Publiziert MMW; 134.
33. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. *Depressive symptoms in adult coeliac disease*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 247-50. <http://dx.doi.org/10.1080/00365529850170801>
34. Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekbom A, Montgomery SM. *Coeliac disease and risk of mood disorders—a general population-based cohort study*. J Affect Disord. 2007; 99: 117-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.032>

35. Russo S, Kema I, Fokkema M, Boon CJ, Willems HBP, Elisabeth Ge et al. *Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states*. Psychosomatic Medicine. 2003; 65: 665-71. <http://dx.doi.org/10.1097/01.PSY.0000078188.74020.CC>
36. Hallert C, Aström J, Sedvall G. *Psychic disturbances in adult coeliac disease. III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression*. Scand J Gastroenterol. 1982; 17: 25-8. <http://dx.doi.org/10.3109/00365528209181039>
37. Hallert C, Sedvall G. *Improvement in central monoamine metabolism in adult coeliac patient starting a gluten-free diet*. Psychol Med. 1983; 13: 267-71. <http://dx.doi.org/10.1017/S003329170005087X>
38. Hallert C, Aström J, Walan A. *Reversal of psychopathology in adult coeliac disease with the aid of pyridoxine (vitamin B6)*. Scand J Gastroenterol. 1983; 18: 299-304. <http://dx.doi.org/10.3109/00365528309181597>
39. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J et al. *Clinical trial: B vitamins improve health in patients with celiac disease living on a gluten-free diet*. Aliment Pharm Ther. 2009; 29: 811-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03945.x>
40. Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, Forestiero S, Somma A, Capuano L et al. *Fatigue in adult coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22: 489-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02619.x>
41. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care. 2001; 24: 1069-78. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>
42. Björntorp P. *Epidemiology of the relationship between depression and physical illness*. Physical Consequences of Depression. 2001: 67-85.
43. Garud S, Leffler D, Dennis M et al. *Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States*. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 898-905. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03942.x>
44. Gagnon L, Patten SB. *Major depression and its association with long-term medical conditions*. Can J Psychiatry. 2002; 47: 149-52.
45. Patten SB, Beck CA, Kassam A, Williams JV, Barbui C, Metz LM. *Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population*. Can J Psychiatry. 2005; 50: 195-202.
46. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Jahnsen J, Moum B et al. *Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms*. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11: 909-18. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mib.0000179467.01748.99>
47. Addolorato G, Marsigli L, Capristo E et al. *Anxiety and depression: a common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy*. Hepatogastroenterology. 1998; 45: 1559-64.
48. Lee A, Newman JM. *Celiac diet: its impact on quality of life*. J. Am Diet Assoc. 2003; 103: 1533-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2003.08.027>
49. Sverker A, Hensing G, Hallert C. *Controlled by food-lived experiences of coeliac disease*. J Hum Nutr Dietet. 2005; 18: 171-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2005.00591.x>
50. Ciacci C, Troncone A, Vacca M, De Rosa A. *Characteristics and quality of illness behaviour in celiac disease*. Psychosomatics, 2004; 45: 336-42. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.45.4.336>

51. Katon WJ. *Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness*. *Biological Psychiatry*. 2003; 54: 216-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00273-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00273-7)
52. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. *Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-Analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence*. *Arch Inter Med*. 2000; 160: 2101-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>