

Impacto psicológico de la enfermedad de Crohn en pacientes en remisión: riesgo de ansiedad y depresión

M. Iglesias^{1*}, M. Barreiro de Acosta^{1,2*}, I. Vázquez³, A. Figueiras⁴, L. Nieto¹, A. Lorenzo²
y J. E. Domínguez-Muñoz^{1,2}

¹Unidad Hospital Clínico Universitario. ²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. ³Departamento Psicología Clínica. Universidad de Santiago. ⁴Servicio de Epidemiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, A Coruña

RESUMEN

Introducción: el papel de la ansiedad y depresión en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) en remisión es incierto.

Objetivo: evaluar la frecuencia de ansiedad y depresión en pacientes con EC en remisión y potenciales factores que pueden influir en el desarrollo de esos síntomas.

Métodos: se incluyeron pacientes con EC mayores de 18 años, que estuviesen en remisión durante al menos 6 meses. La remisión se definió como un CDAI < 150 junto con una PCR < 5 mg/l. Se recogieron datos sociodemográficos y los pacientes fueron estratificados clínicamente y se evaluó el tratamiento empleado para el mantenimiento de la remisión. Los síntomas ansiosos y depresivos se evaluaron a través de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD). Los resultados fueron analizados mediante regresión logística y se muestran como Odds ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: se incluyeron 92 pacientes (48 hombres, edad media 37, rango 18 a 71 años). Un paciente no completó correctamente el cuestionario. Se encontraron síntomas ansiosos y depresivos en 36 (39%) y 22 (24%) pacientes respectivamente. El tratamiento con infliximab de mantenimiento fue el único factor asociado con ansiedad (OR = 3,11; 95% IC: 1,03-9,43; p < 0,05). Por el contrario, la presencia de síntomas depresivos es menos frecuente en pacientes en tratamiento de mantenimiento con infliximab (OR = 0,16; 95% IC: 0,02-0,97; p < 0,05).

Conclusiones: a pesar de estar en remisión clínica, un importante número de pacientes con EC presentan síntomas ansiosos o depresivos. El tratamiento con infliximab parece asociarse con más ansiedad pero menos síntomas depresivos. Probablemente algunos de estos pacientes serían susceptibles de tratamiento psicológico.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Remisión. Ansiedad. Depresión.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) suelen mostrar una alta morbilidad psicológica

(fundamentalmente depresión y ansiedad) comparada con la población general (1-4). Estas cifras de morbilidad son muy similares a las descritas en otras poblaciones de pacientes con enfermedades crónicas, en especial reumatólogicas (5,6). Sin embargo, en la relación entre los trastornos psicológicos y las EII existen algunas lagunas que aún no han sido resueltas. Así, mientras que algunos autores han sugerido que determinados pacientes podrían ser especialmente vulnerables a padecer trastornos psicológicos como consecuencia de traumas independientes de las enfermedades intestinales (7), otros han descrito una relación muy directa y estrecha entre la actividad de la enfermedad y los trastornos psicológicos, llegando a sugerir que estos últimos son consecuencia directa de la sintomatología clínica (8,9). Tanto la morbilidad psicológica como la calidad de vida suelen encontrarse alterados en los pacientes con EII, independientemente de los años de evolución de la enfermedad (10). En algunos trabajos se ha descrito que los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), la calidad de vida es peor que en los de colitis ulcerosa (CU), probablemente debido a que esta última produce menos secuelas físicas (11,12). Sin embargo otros estudios, como uno realizado en nuestro medio, no encuentran diferencias entre ambas enfermedades (13).

La ansiedad y la depresión suelen manifestarse de manera individual e independiente en los pacientes con enfermedades crónicas. Existe una gran evidencia de que tanto los síntomas depresivos como los ansiosos tienen efecto perjudicial en el curso de numerosas enfermedades crónicas. En pacientes cardíacos, los síntomas depresivos se asocian a una mayor mortalidad (14) y en pacientes con cáncer de mama, una mayor puntuación en la escala de depresión se ha asociado con una disminución de la supervivencia (15). Por otra parte se ha observado que en los pacientes diabéticos con depresión el control de la glucemia es más complicado que en los pacientes diabéticos sin depresión (16).

Las enfermedades inflamatorias intestinales, tanto la EC como la CU son trastornos crónicos que se caracteri-

*Ambos autores han contribuido por igual en la realización del manuscrito.

zan por periodos de brote o actividad y periodos de remisión o ausencia de síntomas. En la actualidad, el gran objetivo de los tratamientos empleados en la EC es alcanzar la remisión y, posteriormente el mantenimiento de la misma (17,18). Las recientes guías de la *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO) establecen que, al ser el criterio empleado en la mayoría de los ensayos clínicos, se considera que están en remisión los pacientes con un *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) menor de 150 (19) aunque sus valores no pueden extrapolarse a la remisión endoscópica (20).

Nuestra hipótesis es que la remisión clínica no conlleva la ausencia de morbilidad psicológica, de forma que pacientes con EC en remisión pueden presentar síntomas de ansiedad y/o depresión que podrían beneficiarse de apoyo psicológico.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la frecuencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes con EC en remisión y asimismo valorar potenciales factores que pueden influir en el desarrollo de esos síntomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo con inclusión consecutiva de pacientes con EC que acudiesen a la consulta monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal que cumplieran los siguientes criterios: mayores de 18 años, EC definida según los criterios de Lennard-Jones (21) y estar en remisión clínica, sin haber presentado brote de la enfermedad en los 6 meses previos. Se definió la remisión clínica como un CDAI inferior a 150, un Harvey-Bradshaw de 3 o inferior junto con un valor de la proteína C-reactiva (PCR) menor de 5 mg/l.

Basándonos en hallazgos previos de estudios de calidad de vida, seleccionamos variables con potencial influencia en la morbilidad psicológica (22,23). A todos los pacientes se les realizó un cuestionario sociodemográfico que incluía edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, hábito tabáquico (incluyendo el número de cigarrillos), edad de diagnóstico de la EC y años desde el diagnóstico de la enfermedad. Todos los pacientes fueron clínicamente estratificados por un especialista de la unidad de enfermedad inflamatoria intestinal según los distintos fenotipos de la clasificación de Montreal (24), presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI), enfermedad perianal, cirugía previa y desarrollo previo de corticodependencia y corticorresistencia según las definiciones de la ECCO (19). Asimismo también se evaluó el tratamiento empleado para el mantenimiento de la remisión; en caso de mantenerse la remisión con terapias biológicas se especificó si se mantenía con infliximab (IFX) o con adalimumab (ADA); por otra parte, se recogió el resto de medicación concomitante, especialmente el uso de anti-depresivos y/o ansiolíticos.

Los síntomas ansiosos y depresivos se evaluaron a través de la *Hospital Anxiety and Depression Scale*

(HAD) (25). Una psicóloga entrenada realizó el test individualmente a todos los pacientes resolviendo las potenciales dudas que pudiesen surgir durante el cumplimiento de la misma. Esta escala ha sido diseñada para detectar la presencia de ansiedad y depresión específicamente en pacientes con enfermedades crónicas y pretende identificar cuando la ansiedad y/o la depresión pueden tener su origen en el curso de la enfermedad por la que es atendido en el ámbito hospitalario. Se evalúan por separado, aunque dentro de la misma escala, los síntomas ansiosos y los síntomas depresivos. Siguiendo las instrucciones de la misma consideramos tanto para la ansiedad como para la depresión valores de 8 o superiores como anormales, es decir, como presencia de síntomas de ansiedad o de depresión.

Para determinar qué variables sociodemográficas y clínicas podrían estar influyendo en el estado emocional de los pacientes en primer lugar se realizó un análisis univariante y posteriormente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística. Los resultados se muestran como odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron de manera consecutiva 92 pacientes (48 hombres y 44 mujeres, con una edad media de 37 años, un rango 18 a 71 años y una media de años de enfermedad de $9,2 \pm 8$) que cumplían criterios de inclusión. Las características demográficas de la población se muestran en la tabla I.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, 42 (45,7%) presentaban MEI, 25 (27,5%) habían presentado una resección intestinal previa en relación con su

Tabla I. Características demográficas de la población

Sexo	44 mujeres (47,8%) 48 hombres (52,2%)
Edad media	37,6 \pm 11,4
Rango	18 a 71
Edad diagnóstico	27,9 \pm 10,6
Años enfermedad	9,2 \pm 8,1
Estado civil	42 sin pareja (45,7%) 50 con pareja (54,3%)
Estudios	1 sin estudios (1,1%) 44 primaria (47,8%) 31 secundaria (33,7%) 16 superior (17,4%)
Consumo tabaco	30 fumadores (32,6%) 8,7 \pm 10,6 cig./día 24 ex-fumadores (26,1%) 38 no fumadores (41,3%)

EC, mientras que 37 (40,2%) habían desarrollado previamente corticodependencia y 41 (44,6%) corticorresistencia. Las características fenotípicas de los pacientes de acuerdo con la clasificación de Montreal, incluyendo la enfermedad perianal, se muestran en la tabla II. Cuarenta y tres (46,7%) pacientes mantenían la remisión con terapias biológicas, de ellos 32 (34,8%) con IFX y 11 (12%) con ADA. El 3,2% de la muestra tomaba antidepressivos en el momento de la entrevista y el 6,4% medicación ansiolítica.

De entre los 92 pacientes, uno (1,1%) no respondió adecuadamente el cuestionario HAD, por lo que no pudieron analizarse sus resultados. Se encontraron síntomas ansiosos (puntuación de 8 o superior en la parte del HAD específica para ansiedad) en 36 (39%) pacientes y en 22 (24%) síntomas depresivos (puntuación de 8 o superior en la parte del HAD específica para depresión).

Tabla II. Características de los pacientes de acuerdo con la Clasificación de Montreal

Clasificación de Montreal	
Edad	
A1 (< 16)	0 (0,0%)
A2 (16 a 40)	60 (65,2%)
A3 (> 40)	32 (34,8%)
Comportamiento	
B1 (Inflamatorio)	40 (43,5%)
B2 (Estenosante)	23 (25,0%)
B3 (Fistulizante)	29 (31,5%)
Perianal	25 (27,2%)
Localización	
L1 (Ileal)	44 (47,8%)
L2 (Colónica)	10 (10,9%)
L3 (Ileocolónica)	38 (41,3%)
L4 (Tracto superior)	0 (0,0%)

Ansiedad

Ninguno de los parámetros sociodemográficos ni clínicos se asoció significativamente con el desarrollo de síntomas ansiosos (Tabla III). Los pacientes que mantenían la remisión con IFX presentaban mayor riesgo de ansiedad (OR = 3,11; 95% IC: 1,03-9,43; $p < 0,05$).

Depresión

Ninguno de los parámetros sociodemográficos se asociaba con el riesgo de tener síntomas depresivos (Tabla III). En cuanto a la Clasificación de Montreal ni la edad (OR = 1,04; 95% IC: 0,97-1,10; $p = n.s.$), el comportamiento (B) (OR = 0,30; 95% IC: 0,43-2,17; $p = n.s.$), ni la afectación perianal (OR = 0,16; 95% IC: 0,01-1,89; $p = n.s.$) se asociaban al riesgo de depresión. Los pacientes

Tabla III. Relación entre parámetros sociodemográficos y clínicos, ansiedad y depresión

Variables sociodemográficas y clínicas	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Edad	1,03 (0,98-1,08)	1,03 (0,98-1,08)
Sexo	0,37 (0,14-1,01)	1,27 (0,45-3,48)
Estado civil	0,78 (0,31-1,93)	1,47 (0,50-4,30)
Estudios	0,72 (0,39-1,30)	1,29 (0,65-2,55)
Tabaco	1,26 (0,49-3,22)	2,80 (0,82-9,23)
<i>Clasificación Viena</i>		
Años de diagnóstico	0,94 (0,87-1,02)	1,04 (0,97-1,10)
Localización	1,21 (0,76-1,91)	8,26 (1,24-55,04)
Comportamiento	0,51 (0,11-2,31)	0,30 (0,43-2,17)
Corticodependencia	1,80 (0,65-4,95)	0,17 (0,04-0,65)
Corticorresistencia	1,12 (0,32-3,88)	1,22 (0,45-3,27)
Manifestaciones extraintestinales	0,99 (0,34-2,89)	2,04 (0,75-5,50)
Cirugía previa	3,34 (0,66-16,89)	13,01 (1,89-89,51)
Perianal	0,30 (0,02-3,79)	0,16 (0,01-1,89)

con enfermedad ileal (OR = 8,26; 95% IC: 1,24-55,04; $p < 0,05$) desarrollan síntomas depresivos con mayor frecuencia.

Tampoco se observaron diferencias entre el hecho de haber sido previamente corticorresistente (OR = 1,22; 95% IC: 0,45-3,27; $p = n.s.$) o haber desarrollado manifestaciones extraintestinales (OR = 2,04; 95% IC: 0,75-5,50; $p = n.s.$), pero los pacientes con antecedentes de cirugía previa (OR = 13,01; 95% IC: 1,89-89,51; $p < 0,01$) desarrollan más síntomas depresivos, mientras que aquellos pacientes que previamente habían sido corticodependientes desarrollaban menos síntomas depresivos (OR = 0,17; 95% IC: 0,04-0,65; $p < 0,01$). En cuanto a los tratamientos empleados para mantener la remisión, se observó que la presencia de síntomas depresivos es menos frecuente en pacientes en tratamiento de mantenimiento con IFX (OR = 0,16; 95% IC: 0,02-0,97; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio realizado en pacientes con EC con criterios muy claros de remisión clínica, demuestran que, a pesar de estar en remisión, estos pacientes presentan frecuentemente síntomas depresivos y ansiosos, predominando más estos últimos. Estos resultados adquieren una mayor relevancia si tenemos en cuenta que la prevalencia de los trastornos de ansiedad en población general tienen una tasa de prevalencia global entre el 4 y el 8%, mientras que en el caso de la depresión, las cifras en nuestro país se sitúan en torno al 6,2% (26). En cuanto a los numerosos potenciales factores analizados, tanto demográficos como clínicos, que pudiesen influir en el riesgo de ansiedad, sólo el tratamiento de mantenimiento con IFX se asocia a este riesgo. Partiendo de la base de que el subgrupo de pacientes tratado con IFX son los que pade-

cen una EC más grave, estos hallazgos podrían explicarse por esta mayor gravedad de base o por el hecho de tener que acudir regularmente (cada 8 semanas) al hospital, lo que puede generar síntomas de ansiedad. No existen datos específicos sobre este tema en la EC, pero extrapolando de otras enfermedades crónicas como cardíacas y reumatológicas, previamente se ha descrito una exacerbación de los síntomas ansiosos por el hecho de tener que acudir al ámbito hospitalario (27,28).

Tampoco se han encontrado potenciales asociaciones en parámetros demográficos y el riesgo de desarrollar síntomas depresivos, pero sí relación con algunas características clínicas de los pacientes. Observamos una mayor presencia de síntomas depresivos en los pacientes que previamente habían sufrido una resección intestinal. En este caso no existen datos previos específicos para EC, aunque nuestros resultados difieren con un estudio alemán en el que no encuentran más síntomas depresivos en los pacientes con CU a los que se les había realizado una proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal (29). En otras patologías ajenas a las EII, como pueden ser cirugías ginecológicas o cirugía de la epilepsia, se ha observado al igual que en nuestro estudio una mayor presencia de síntomas depresivos en pacientes intervenidos quirúrgicamente, incluso independientemente del resultado positivo de la cirugía y del tiempo transcurrido desde la misma (30,31). Nos resulta más difícil justificar el porqué los pacientes con afectación exclusivamente ileal presentan más síntomas depresivos; estos hallazgos deberán ser corroborados en posteriores estudios.

El único factor clínico que hemos encontrado asociado con un menor desarrollo de síntomas depresivos es el haber sido previamente corticodependiente: este hallazgo, una vez más nos alerta de los peligros del uso continuo de los corticosteroides, que previamente en el registro TREAT ya habían demostrado ser los fármacos asociados a más infecciones y mortalidad en la EC (32) y que por otra parte son claramente el fármaco empleado en el tratamiento con EC que se ha asociado a una mayor morbilidad psicológica, en especial en los pacientes más jóvenes (33,34). Así es fácil de entender que pacientes corticodependientes con efectos adversos muy directamente relacionados con la estética como puedan ser los cushingnoides, al estar en remisión con nuevos fármacos sin corticoides, sean los que han experimentado un mayor cambio y mejoría y por lo tanto los que tengan menos síntomas de depresión. En cuanto al tratamiento empleado para el mantenimiento de la remisión observamos que aquellos pacientes que mantenían la remisión con IFX presentaban menos síntomas de depresión. Nuestros resultados son similares a los descritos por el grupo de Leuven (35), que observaron que en pacientes tratados con IFX el descenso en la puntuación del CDAI era mayor en los que tenían una depresión de base al inicio del tratamiento, y con la mejoría disminuían los síntomas depresivos.

A día de hoy, aunque parece claro que el objetivo terapéutico en los pacientes con EC debe ser alcanzar la remisión clínica, está en auge un debate sobre si además de la remisión medida a través de índices clínicos de actividad como son el CDAI o el Harvey-Bradshaw, debería considerarse la remisión endoscópica, es decir, la curación mucosa, como un objetivo (20). Con los resultados de nuestro estudio pretendemos dar una "nueva vuelta de tuerca" al complicado concepto de la remisión, pues al observar que más de un tercio de los pacientes presentan síntomas ansiosos y más de un quinto síntomas depresivos a pesar de estar en remisión clínica, deberíamos intentar que entre los objetivos de nuestros tratamientos también estuviera el alcanzar la normalización psicológica.

Previamente varios estudios habían demostrado que la actividad de la enfermedad estaba claramente relacionada con el desarrollo de síntomas psicológicos, tanto en la EC como en la CU (36,37). Un estudio más reciente prospectivo con 18 meses de seguimiento concluyó que tanto la depresión como la ansiedad tienen una influencia negativa en el curso de la EII (9). Es llamativa la ausencia de datos sobre pacientes con EC en remisión, aunque un estudio italiano observó que en pacientes con CU en remisión la aparición de síntomas depresivos no se asociaba a un mayor riesgo de nuevo brote, mientras que el estrés sí (38).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que pueden condicionar algunos de los resultados obtenidos. La principal es que si bien son pacientes en remisión clínica claramente definida, se incluyeron pacientes relativamente graves o de alto riesgo, pues el 46,7% está recibiendo tratamiento de mantenimiento con terapias biológicas. Este dato nos hace suponer que algunos de los síntomas psicológicos en estos pacientes podrían venir heredados de una situación previa de gravedad. Otra limitación de nuestro estudio es que no conocemos el estado emocional de los pacientes durante el brote previo a la remisión analizada, por lo que no podemos valorar si la morbilidad psicológica ha mejorado con el tratamiento empleado para conseguir la remisión.

Basándonos en estudios previamente publicados en los que claramente se observa una mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con EII que reciben apoyo psicológico (39,40), pensamos que los pacientes con EC, independientemente del grado de actividad, que demuestren presencia de síntomas psicológicos deberían ser subsidiarios de terapia psicológica correctamente impartida por psicólogos clínicos especializados. La psicoterapia puede tener efectos positivos principalmente en las dimensiones psicológicas de la enfermedad, como son el bienestar psicológico, estrategias de afrontamiento y el malestar psicológico (40,41). Dicha terapia unida a la médica convencional haría que su remisión fuese más completa en aquellos casos con una morbilidad psicológica asociada, lo que repercutiría en una mejor calidad de vida y haría que la misma fuese más similar a la de los sujetos sanos.