

Impacto de los cambios recientes de vida en la aparición y/o exacerbación clínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Dr. Frankie Gastón Pérez Silva; Dr. Ernesto Rodríguez.

Archivos del Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas (CNER). Febrero de 2003.

Introducción

Los eventos de vida que ocurren en un individuo, constituyen estímulos potencialmente perturbadores del estado de equilibrio u homeostasis, y los mismos exigen del organismo la puesta en juego de diferentes mecanismos adaptativos para regresar de nuevo al estado estable. Los estudios del impacto de los eventos de vida en la patogenia de enfermedad, proponen un número de acontecimientos, los cuales están proporcionalmente asociados con connotaciones estresantes que involucran al ser humano.

Nociones de que el estrés puede debilitar en humanos la resistencia a enfermedades han sido encontradas en escritos que datan de la época de los asirios, griegos y romanos. En el contexto anatomofisiológico y patológico, el eje hipotálamo Hipófisis Suprarrenal (H-H-S) es la base del síndrome general de adaptación descrito en los años 30 por Hara Selye y está formado en primer lugar por el sistema de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), cuyas neuronas están ubicadas en diferentes regiones incluyendo el núcleo paraventricular del hipotálamo, el tallo cerebral, el sistema límbico y la corteza cerebral. En general su activación genera en el organismo respuestas como el aumento de la vigilia y la atención, y la aparición de conductas agresivas, son respuestas que involucran al sistema de la Hormona Liberadora de Cortisona (CRH), la hormona adrenocorticotropica

(ACTH) y el cortisol. La Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), es un péptido de 41 aminoácidos que estimula la producción hipofisiaria de la hormona adrenocorticotropica (ACTH). La administración de esta hormona a nivel central, a dosis moderada, produce anorexia, disminución de la libido, cambios en la función motora e hipogonadismo.

El sistema Locus Cerúleo (LC) ubicado en el cerebro posterior, representa la mayor agregación de células noradrenérgicas en el cerebro, enviando conexiones neuronales hacia el hipotálamo, el sistema límbico, el hipocampo y la corteza cerebral. Es la base de la respuesta de ataque o huida ante el estrés descritos por Walter Cannon y tiene que ver fundamentalmente con la acción de catecolamina y serotonina.

Actuando en conjunto a través de sus componentes centrales y periféricos estos sistemas generan una respuesta general de adaptación que provoca cambios conductuales y metabólicos, a la vez que inhiben la respuesta inflamatoria e inmune. Por otro lado existen moléculas solubles como las citocinas y ciertos mediadores humorales de la inflamación que también son potentes activadores del Sistema Nervioso Central (SNC) con el sistema inmunitario; la alteración en la comunicación entre estos dos sistemas puede resaltar en respuesta patológicas de tipo inflamatorio

y/o psicológico, estando esto parcialmente determinado por el tipo de agente estresor (físico, emocional, inflamatorio o infeccioso), así como por el estado premórbido propio del Sistema Regulador del Estrés (SRS).

En el humano existen enfermedades o entidades clínicas en las cuales parece haber hiperfunción en el Sistema Regulador del Estrés (SRS). Estas incluyen depresión melancólica, anorexia nerviosa, ataque de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, hipertiroidismo y síndrome de tensión premenstrual, entre otras. Pareciera entonces que en el ser humano existen dos posibles disfunciones del SRS, en exceso o en déficit, las cuales son determinadas por el terreno genético, la magnitud y duración del agente estresor, el momento en que éste ocurre y la influencia del medio ambiente. La hipofunción del sistema, puede dar lugar a entidades clínicas caracterizadas por manifestaciones tanto inflamatorias (autoinmunes) como afectivas (depresión), y la hiperfunción puede desencadenar síndrome anorexígeno, estados de insomnio y de vigilia entre otros.

Los eventos de vida y enfermedad

Una enfermedad viral o una enfermedad inflamatoria crónica pueden ir precedidas en días o meses, por sucesos en la vida del sujeto, que son experimentados como negativos y demandan de su entorno una adaptación importante y a veces costosa.

Los eventos de vida suponen acontecimientos, proporcionalmente asociados con elementos estresantes que involucran a la persona, como lo mencionan Richard Rahe en su artículo Stress y Psiquiatría publicado en 1.955. En este estudio el autor señala que la percepción personal de los eventos de vida está bajo la influencia del terreno de cada individuo, genético y adquirido, el cual condiciona los diferentes grados de vulnerabilidad en el individuo. Algunos

autores dividen ésta lista en eventos positivos y eventos negativos; otros tratan de dividirlos en eventos controlados y no controlados. Desde 1963 a 1984 se han diseñado diversos cuestionarios que contienen preguntas sobre eventos de vida, habiéndose hecho ajustes en número y tipo de los mismos. El primer cuestionario fue realizado y diseñado como una lista de 43 eventos de cambios de vida por Richard Rahe y Thomas Holmes en 1963. En 1975 Rahe expandió la lista de eventos a un total de 74 rubros, que luego de sucesivas modificaciones se estandarizó en un formato final de 50 rubros. Los diversos estudios sobre el estrés vital y la respuesta psicofisiológica han conducido al desarrollo de la psiconeuroinmunología, una nueva disciplina que busca el entendimiento de numerosas condiciones patológicas tan diversas como el cáncer, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y las enfermedades autoinmunes. Esta disciplina han permitido documentar la existencia de una comunicación entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y los componentes humoral y celular del sistema inmunitario, así como también la transferencia de información contenida en los linfocitos cerebrales que desencadenan respuestas psicofisiológicas.

Pacientes y métodos.

Se estudió 41 pacientes, provenientes de la consulta Externa del Servicio de Reumatología y de los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1. Cumplir con 4 criterios de la clasificación diagnóstica para LES propuesta por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982, 2. Diagnóstico de LES realizado durante no mas de 2 años anteriores al estudio, 3. Leer y escribir correctamente el idioma español, 4. Aceptación de participar en el estudio mediante la firma de un

Consentimiento informado. Se tomaron como criterios de exclusión: 1. Pacientes con compromiso de las funciones mentales (orientación, estado de conciencia, atención, memoria, inteligencia, percepción, pensamiento, lenguaje), o con alteraciones psicoafectivas que interfieran con su capacidad de responder los diferentes cuestionarios a utilizar en el estudio; 2. Pacientes con traumatismo craneoencefálico previo, y/o con amnesia por más de 24 horas y 3. Enfermedad cerebral que tuviera relación aparente con el LES. Dos pacientes fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión para este estudio.

En el estudio se emplearon el SLEDAI, como instrumento indicador del índice de actividad de la enfermedad y el SLICC, para medir el índice de daño de la enfermedad. La evaluación de las funciones mentales a través del examen mínimo del estado mental, el cual consiste en un cuestionario de preguntas cortas y sencillas, permitiendo una rápida evaluación del dominio cognitivo, que incluye orientación, atención, codificación, memoria, lenguaje, lectura, escritura y dibujo. Cuestionario de Cambios de Vida Recientes de Miller-Rahe (CCEVR), instrumento validado en el Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas Hospital Universitario de Caracas, el cual consta de 74 rubros, clasificados en 5 categorías: salud, trabajo, casa y familia, ámbito personal-social y finanzas. Las preguntas de este cuestionario fueron diseñadas para evaluar retrospectivamente la ocurrencia de algunos eventos de vida en los últimos 2 años, donde cada pregunta tiene un soporte en unidades de cambio de vida (LCU), de acuerdo a lo recomendado por Rahe, el cual al sumar cada una de las preguntas da una puntuación final total. El cuestionario requirió de 15 a 20 minutos para ser contestado por cada paciente y en caso de duda los participantes fueron asistidos

por el médico psiquiatra que participo en el estudio.

Cuestionario de afrontamiento de Caver, Scheir y Weintraub, para evaluar los estilos de afrontamiento de los sujetos ante situaciones estresantes generales. Las preguntas representan catorce categorías o dimensiones de afrontamiento al estrés propuestas por los autores, instrumento elaborado por Lazarus, Folkman y Carver en 1984, adaptado a la población venezolana en la sección de psicofisiología y Conducta Humana de la Universidad Simón Bolívar. Cuestionario de Depresión de Beck: Instrumento de 21 preguntas el cual mide y cuantifica los más comunes síntomas cognitivos de depresión, determinándose un punto de corte de mayor o igual de 16 puntos. Evaluación Socioeconómica, dicha evaluación se les realizó al núcleo familiar, utilizando en Método Graffar Modificado, validado y adaptado a la población venezolana por Méndez-Castellano, a través de una entrevista con la Trabajadora Social, quien formo parte del equipo multidisciplinario. Esta escala permitió clasificar los individuos en un determinado nivel socioeconómico en base a edad, sexo, estado marital, nivel educativo, ingreso familiar (en Bolívares), ocupación, vivienda, en cada paciente estudiado.

Análisis Estadístico

En esta investigación se utilizó la estadística descriptiva para el cálculo de medias, frecuencias y porcentajes a fin de establecer las características de la población en estudio: edad, sexo, estrato social y otros elementos de estudio que caracterizan la muestra. Para efectos de este estudio se utilizó la regresión lineal, la cual permite conocer la forma en que una o más variables independientes pueden afectar a una variable dependiente. Se utilizó la técnica de análisis de factores para las variables de afrontamiento, además se empleo el modelo de regresión Paso-a-Paso por

eliminación hacia atrás, el cual es un método de regresión que elimina todas las variables que no sean estadísticamente significativas.

Resultados

La muestra estuvo conformada por 41 pacientes, de los cuales 40 pacientes eran del sexo femenino, lo que representa el 97,5% de la muestra y un paciente del sexo masculino lo que equivale al 2,4 %. La edad Promedio fue de 28,0±5.6 años (rango 18 a 54). En cuanto al nivel educativo 48,7% tenían sexto grado; 34,1% secundaria completa y 17% fueron Universitarios (tabla 1).

El estrato social definido por la escala Graffar correspondió a: estrato I(alta): 2,4%; estrato II: 0%; estrato III (media baja): 7,3%, estrato IV(obrero) 70,7% y estrato V (pobreza marginal) 19,5 %

Tabla 1. Datos demográficos de la población de estudio (n=41)

Edad	(Rango)	Media
		28 (18-54)
Sexo	(n) F/M 40/1	(%) 97/2
Educación Completa		
	Primaria 20	(48)
	Secundaria 14	(34)
	Universitaria 07	(12)
Escala de Graffar		
Estratos		
	I (Alta) 1	2,44%
	II (Media) 0	-
	III (Media Baja) 3	7.32 %
	IV (Obrera) 29	70.73 %
	V (Pobreza Marginal) 8	19.51 %

En relación a la duración de enfermedad, el promedio fue de 15 meses, con rangos entre 3 a 24 meses. 41 pacientes presentaron un promedio de 5 criterios de clasificación diagnóstica (ACR 1982) para poder ser incluidos en la investigación, con rangos comprendidos entre 4-8 criterios. El promedio encontrado del SLEDAI fue de 14 puntos, con rangos entre 0 –31 puntos. Igualmente el SLICC fue de 1 punto, con rangos entre 02 puntos respectivamente (ver tabla 2).

Tabla 2. Datos clínicos de la población en estudio

Rango	Media
Duración de enfermedad meses (3-24)	15
Número de criterios ACR (4-8)	5
SLEDAI (0-31)	14
SLICC (0-2)	1
MMT (0-30)	15

De los 41 pacientes 80,4% recibían tratamiento con esteroides por vía sistémica (prednisona y metilprednisolona), 65,8% cloroquina, 34.1% AINES, 4,8% metotrexate y 7,3% ciclofosfamida intravenosa (Tabla 3). En la tabla 4 se observa que la media encontrada en el cuestionario de las funciones mentales es de 15 puntos con rangos de 0-30 puntos. La media correspondiente al cuestionario de cambios recientes de vida de Miller-Rahe fue de 500 puntos, con rangos entre 0-1000 puntos, siendo los eventos de vida que predominaron según el coeficiente de correlación en primer orden aquellos ubicados en el área personal y social (p:0.764), seguidos por los de casa y familia (p:0.715);trabajo (p:0.678); finanzas (p:0.607) y salud (p:0.516).

Tabla 3. Tratamiento

Tipos de Tratamiento pacientes (%)	Nro de
Esteroides sistémico 33(80.48)	
Cloroquina (65.85)	27
AINEs (34.14)	14
Metotrexate (4.87)	2
Ciclofosfamida (7.31)	3

Las variables relacionadas con los distintos tipos de afrontamiento: emocional-funcional, instrumental-emocional, directo-reevaluación, emocional-no-funcional, negación-e-indefensión, conductas adictivas, apoyo religioso y liberación mental fueron estudiadas a través de la técnica de análisis de factores (tabla 4).

Tabla 4 Rango y promedio para test de las funciones mentales.

Cuestionario de vida de Miller-Rahe.
Cuestionario de depresión de Beck

Cuestionario	Media
(Rango)	
Test de las funciones mentales (MMT) (0-30)	15
Cuestionario de Cambios de Vida de Miller-Rahe	
Personal y social (p=0.764)	
Categorías Casa y familia (p=0.715)	
Trabajo (p=0.678)	500
(0-1000)	
Finanzas (p=0.607)	
Salud (p=0.516)	
Cuestionario de depresión de Beck (Puntos de corte \geq 16 puntos) (0-33)	16

Coefficientes de correlación $p < 0.05$

Cada componente representa un conjunto de variables intercorrelacionadas entre sí, que explican un determinado factor o evento. Se consideran que un coeficiente es estadísticamente significativo en relación al factor estudiado si este es mayor de 0,50. Mediante este método se identifico 3 componentes que explican el 68,7% de

la variación total de las variables relacionadas al afrontamiento.

Tabla 5. Coeficiente parciales de correlación y regresión obtenidos por el método paso a paso para la variable ACR con respecto a depresión

Variables	F parcial	p	r parcial	p
Constante	6.416	0.000	-	-
Cambios recientes de vida (Miller-Rahe)	0.424	0.674	-0.150	0.357
Afrontamiento emocional-funcional	-0.506	0.616	-0.092	0.575
Apoyo instrumental y emocional	2.480	0.019	0.073	0.653
Afrontamiento directo y reevaluación	0.132	0.896	-0.083	0.613
Afrontamiento emocional no funcional	-1.446	0.158	-0.246	0.126
Negación e indefensión	1.615	0.117	-0.082	0.615
Conducta adictivas	-0.060	0.952	0.004	0.980
Apoyo religioso	-3.396	0.002	-0.368	0.019
Liberación	-0.488	0.629	-0.041	0.800

La tabla 5 muestra los coeficientes de regresión y de correlación parcial de las variables de cambio recientes de vida y afrontamiento, en relación con el número de criterios de clasificación (ACR). De este primer modelo se obtuvo que el apoyo religioso y e apoyo instrumental-emocional se correlacionaron estadísticamente con el número de criterios del ACR, solo cuando la depresión está presente. En este caso, los coeficientes correspondientes fueron: 2,480 ($p=0.019$) para apoyo religioso y - 3.396 ($p=0.002$) para apoyo instrumental-emocional. Una interpretación de dichos coeficientes es que en presencia de depresión, como elemento interviniente hay una relación proporcional entre el apoyo religioso y el número de criterios de clasificación de la enfermedad. El resto de las variables incluidas en el modelo tales como afrontamiento emocional-funcional, Afrontamiento emocional no funcional, negación e indefensión, conductas adictivas y la

liberación no resultaron estadísticamente significativas.

Conclusiones

La muestra estudiada estuvo conformada por pacientes con edad promedio de 28 años, pertenecientes en su mayoría al Estrato IV (Obrero) en la escala de Graffar con estudios equivalentes a Sexto Grado. Aplicados los instrumentos y analizados los resultados se pueden concluir que no hay un impacto entre los cambios recientes de vida y la aparición y/o exacerbación del LES. Los eventos de vida que predominaron en los pacientes estudiados están ubicados en el área personal y social, seguidos por los de casa y familia, trabajo, finanzas y salud.

De la interpretación de los resultados se tiene que no hubo una relación directa entre los eventos de vida y SLEDAI, SLICC o ACR. Pero cuando interviene la depresión si se establece en forma significativa una relación entre estas variables. El rol de trauma psíquico y físico ha sido poco investigado en pacientes con LES. La exacerbación de la enfermedad incluida por el estrés emocional ha sido fuertemente sugerida, constituyendo éste el primer estudio venezolano realizado en una cohorte de pacientes con LES, donde se trató de correlacionar estadísticamente los eventos de vida con la aparición y/o exacerbación y actividad e índice de daño de la enfermedad, cuando se estableció la asociación de éstos con un estado depresivo previo, pero enmarcado dentro de los años anteriores a la aparición de la enfermedad.

El estudio indica que todos los mecanismos de afrontamiento estudiados en esta cohorte de pacientes, parecen haber contribuido de una u otra forma al bienestar individual (en el sentido de menor índice de daño orgánico y de actividad de la enfermedad). Los mecanismos de afrontamiento dirigidos a la emoción interactuaron con los dirigidos al

problema, éstos últimos al modificar directamente el entorno estresante, produjeron beneficios globales (mejor salud física y emocional) ligeramente mayores que los producidos por el afrontamiento dirigidos a la emoción, los cuales exacerbaban la actividad de la enfermedad, desencadenando mayor índice de daño y mayores síntomas de depresión.

Se demostró la relación entre mecanismos de afrontamiento y depresión en el contexto de un paciente con LES y con actividad de enfermedad. En particular, se evidenció que el apoyo religioso y el afrontamiento directo-reevaluación tienen un efecto positivo sobre la actividad de la enfermedad, al disminuirla; cuando interviene la depresión. Los hallazgos sugieren que las diferentes interacciones entre variables dependientes (ACR/SLEDAI/SLICC), independientes (Miller-Rahe, afrontamiento) y la depresión interactuaron entre sí a través de diferentes tipos o estilos de afrontamiento utilizados, con los cuales un individuo manejó una situación estresante dos años previos a la aparición del LES.

Referencias

1. Chrousos, G. P., and P. W. Gold. The concepts of stress system disorder: Overview of behavioral and physical homeostasis. *Jama*, 267:1244-1252, 1992
2. Selye H. *Stress in health and Disease*. Boston, 1976
3. Valentino, RJ, S.L. Foote and G. Aston-Jones, Corticotropin-releasing hormone activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res.* 270: 363-367. 1992
4. Chrousos, GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and immune mediated inflammation. *NEJM.* 1995;332(82):1351-1362.
5. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder R.L, Gold, WP. The stress

- response and the regulation of inflammatory disease. *Annals of internal medicine*. 1992;117(10):854-866.
6. Roger, MP, Fozdar, M. Psychoneuroimmunology of autoimmune disorder. *Adv. Neuroimmunol.* 1996; 6(2): 169-177
 7. Kaplan and Sadock Comprehensive. *Textbook of psychiatry*. 1993; 6. 269-273.
 8. Creed, Francis, Life events and stress. *Current opinion in psychiatry*. 1993;6:269-273.
 9. Rahe RH, Holmes T. Life Change, stress responsivity and captivity research psychosomatic medicine. 1990;52:373-396.
 10. Rahe RH, Arthur RJ. Life change, stress and illness studies: Past history and future directions. *J Human Stress*. 1978;4:3.