

artículo original

Nivel de estrés, medido a través de la Escala de Estrés Percibido (EEP-10), y su asociación con la actividad de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoidea

Alejandro Martínez Muñoz,¹ Juan M. Bande,² Silvia B. Papasidero,² Maximiliano Machado Escobar,³ María S. Yacuzzi,³ María M. Salazar,⁴ Oscar L. Rillo⁴

¹Servicio de Reumatología, Hospital Municipal Dr. Raúl F. Larcade, San Miguel, Argentina. ²Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, CABA, Argentina. ³Servicio de Reumatología, Hospital del Este Eva Perón, Tucumán, Argentina. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, CABA, Argentina.

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis; stress; actividad.

El estrés es un factor de riesgo en la patogénesis de las enfermedades reumáticas autoinmunes. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea y estrés. Secundarios: Evaluar la asociación de los niveles de estrés percibido con otros índices de actividad, así como también con discapacidad, ansiedad y depresión y calidad de vida.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes consecutivos, mayores de 18 años, con diagnóstico de AR (ACR 1987 y/o ACR/EULAR 2010). Se consignaron datos sociodemográficos, características de la enfermedad, parámetros de laboratorio y tratamiento actual.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes, edad 48 (DE 11) años. Factor reumatoide + 96%, ACPA + 90%. El 26% de los pacientes presentó Remisión/Baja actividad (R/BA) por RAPID3 (2.6±2) VS 74% con moderada/alta actividad (MA/AA) (15±4). Análisis comparativo entre ambos grupos según nivel de estrés percibido: EEP-10 13±6 (RAPID3 R/BA) VS EEP-10 18±6 (RAPID3 MA/AA) (p=0.02). La EEP-10 presentó correlación con ansiedad (HAD-A) (r=0.7, p<0.001), depresión (HAD-D) (r=0.7, p<0.001), con calidad de vida (EQ5D) (r=-0.36, p=0.02) y con discapacidad funcional (HAQ-A) (r=0.55, p=0.001).

Conclusión: Los pacientes con AR con elevada actividad de la enfermedad evaluados por RAPID3, DAS28 e IAS presentaron mayores niveles de estrés percibido con respecto a los pacientes con remisión o baja actividad.

ABSTRACT

Key words:

Arthritis; stress; activity.

Stress is a risk factor in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases.

Objective: To evaluate the association between disease activity in patients with RA. Secondary: To evaluate the association of perceived stress levels with other activity indexes (SDAI, CDAI, DAS28 and IAS) as well as with disability, anxiety and depression and quality of life.

Material and methods: Patients consecutive, older than 18 years, with diagnosis of RA (ACR 1987 and / or ACR / EULAR 2010) were included. Sociodemographic data, characteristics of the disease, laboratory parameters and current treatment were recorded. The patients completed: SSP-10, HAQ-A, HAD, EQ-5D, RAPID3, VAS Pain and PGA, the physicians calculated DAS28, IAS, CDAI, SDAI and completed PGA.

Results: Forty-five patients with an average age of 48 (SD 11) years were included. Rheumatoid factor + 96%, ACPA + 90%. Twenty six percent of the patients had Remission/Low activity (R/LA) by RAPID3 (2.6 ± 2) VS 74% with Moderate / High Activity (MA/HA) (15 ± 4). Comparative analysis between both groups according to perceived stress scale: PSS-10 13±6 (RAPID3 R/LA) Vs PSS-10

18±6 (RAPID3 MA/HA) ($p=0.02$). The same happened when comparing DAS28 and IAS, where there was a significant difference according to PSS-10. The PSS-10 presented correlation with anxiety (HAD-A) ($r=0.7$, $p<0.001$), depression (HAD-D) ($r=0.7$, $p<0.001$), with quality of life (EQ5D) ($r=-0.36$, $p=0.02$) and with functional disability (HAQ-A) ($r=0.55$, $p=0.001$).

Conclusion: Patients with RA with high disease activity evaluated by RAPID3, DAS28 and IAS presented higher levels of perceived stress with respect to patients with remission or low activity.

Introducción

El estrés ha sido durante mucho tiempo un concepto importante en la investigación en ciencias de la salud ya que, de alguna forma, está vinculado a diversos desenlaces en las enfermedades incluyendo cáncer, diabetes, enfermedad cardiovascular, asma y artritis reumatoidea (AR), entre otras.¹⁻⁵ Las formas en que el concepto de estrés ha sido evaluado en investigación se pueden clasificar en tres perspectivas: (a) el medio ambiente, centrándose en los factores de estrés por eventos en la vida; (b) psicológica, evaluación subjetiva del estrés por reacciones afectivas; y (c) biológica, a través de la evaluación de la activación de sistemas fisiológicos que intervienen en la respuesta al estrés. La Escala de Estrés Percibido (EEP) es un cuestionario autoreportado para evaluar el impacto del estrés desde la perspectiva psicológica, desarrollado por Cohen y col. en 1983.⁶ Consta de una versión original de 14 ítems que evalúa a través de escala tipo Likert el grado en que los individuos creen que su vida ha sido impredecible, incontrolable y abrumadora en diferentes aspectos durante el último mes. Los ítems evaluados son de carácter general y no contemplan eventos o experiencias específicas. Este cuestionario fue validado al español en 2006.⁷ También se ha desarrollado una versión de 10 ítems abreviada que demostró ser válida y confiable.⁸

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica, de evolución crónica, con una base genética que se manifiesta luego de que alguna situación ambiental interactúe con el individuo.⁹⁻¹⁰ Su evolución se caracteriza por episodios de remisión y exacerbación donde diversos factores intervienen, el estrés podría ser uno de dichos factores asociado.

En nuestro medio, Argentina, se realizó un estudio en esta línea investigativa. En 2010, Eraña F y col. utilizando el DAS28 (Disease Activity Score 28) no encontraron asociación entre los niveles de estrés y actividad de la enfermedad, aunque sí con el deterioro funcional evaluado por HAQ (Health Assessment Questionnaire).¹¹

Probablemente con el DAS28 al ser un índice compuesto donde se incluye un parámetro biológico como eritrosedimentación o Proteína C Reactiva no se pueda demostrar una correlación con un parámetro psicosocial como el estrés. En 2008 T. Pincus desarrollo un índice para evaluar actividad y severidad en pacientes con AR, el RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), el cual fue validado en nuestro medio, el cual probablemente presente mejor desempeño en dicha asociación al no contener parámetros biológicos en su cálculo.¹²⁻¹⁴

El objetivo primario de nuestro estudio es evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con AR, a través del RAPID3, y su asociación con el estrés, a través de la Escala de Estrés Percibido (EEP) abreviada de 10 ítems. Otros objetivos son evaluar la asociación entre los niveles de estrés

percibido con actividad de la enfermedad a través de los siguientes índices: SDAI (Simple Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), DAS28 y IAS (Índice de Actividad Simplificado); y evaluar la asociación de estrés percibido con discapacidad por HAQ-A, con ansiedad y depresión a través del HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), y con calidad de vida, a través del EQ-5D-3L niveles (EuroQol-5D-3L).

Material y métodos

Estudio multicéntrico, descriptivo, analítico, de corte transversal. Se incluyeron pacientes consecutivos, mayores de 18 años, que cumplieron criterios de AR (ACR 1987 y/o ACR/EULAR 2010).¹⁵⁻¹⁶ Se consignaron datos sociodemográficos (edad, sexo, cobertura médica, nivel educativo, estado civil), características de la enfermedad (tiempo de evolución, anticuerpos, clase funcional), parámetros de laboratorio (Eritrosedimentación, Proteína C Reactiva), tratamiento actual. Los pacientes completaron diferentes cuestionarios (Escala de Estrés Percibido abreviado [EEP-10], HAQ-A, HADS, EQ-5D, RAPID3, Escala Visual Análoga de Dolor y Escala Visual Análoga de la actividad global de la enfermedad). El médico realizó evaluación de la actividad de la enfermedad (DAS28, IAS, CDAI, SDAI y Escala Visual Análoga de la actividad global de la enfermedad).¹⁷⁻²⁵

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Institución, y los pacientes completaron un consentimiento informado previo a completar las fichas. Análisis Estadístico: Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar y las categóricas como porcentajes. Las relaciones entre variables se analizaron con Prueba de Chi Cuadrado o Test exacto de Fisher para categóricas y Prueba de Mann-Whitney o Test de Student para continuas. Comparación entre grupos por ANOVA. Correlaciones por Coeficiente de Spearman. Se consideró una p estadísticamente significativa < 0.05 . Paquete estadístico utilizado SPSS 21.

Resultados

Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de AR, con una edad promedio de 48 (DE 11) años, 89% mujeres. El 55% no posía cobertura médica, 40% contaba con Obra Social y el 5% con cobertura privada. El 19% presentaba estudios primarios incompletos, 26% primarios completos, un 22% presentaba estudios secundarios completos, 15% estudios terciarios, otras categorías: 18%. En cuanto a las características de la enfermedad (Tabla 1): la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 71 meses (RIC: 17-155), presentaron Factor Reumatoideo + 96% y ACPA + 90%. La actividad promedio de la enfermedad medida por DAS 28 fue de 4.7

(DE 1.8), por RAPID 3 fue de 12 (DE 6.8), por CDAI fue 21.7 (DE 17.7), por SDAI fue de 25.7 (DE 20) y por IAS fue de 24.6 (DE 18.7).

La discapacidad funcional promedio por HAQ-A fue de 1.1 (DE 0.8), la ansiedad promedio, medida por HAD-A, fue de 6.5 (DE 4.5), en cuanto a la depresión, medida por HAD-D, fue de 6.3 (DE 4.1). La calidad de vida promedio por EQ-5D fue de -0.37 (DE 0.6). La media del Estrés medido por EEP-10 fue de 17.2 (DE 7.1). El 26% de los pacientes presentó Remisión/Baja actividad (R/BA) por RAPID3 (2.6±2) VS 74% moderada/alta actividad (MA/AA) (15±4). Análisis comparativo entre ambos grupos según nivel de estrés percibido: 13±6 (RAPID3 R/BA) VS 18±6 (RAPID3 MA/AA) (p=0.02) (Grafico 1). Lo mismo ocurrió cuando se comparó pacientes por DAS28, 2.2±1 (DAS28 R/BA) VS 5.3±1 (DAS28 MA/AA), EEP-10: 12±7 VS 19±6, p=0.02; IAS, 4.9±3 (IAS R/BA) VS 30.2±1 (IAS MA/AA), EEP-10: 12±6 VS 19±6, p=0.01. No se encontraron diferencias en SDAI, 4.7±4 (SDAI R/BA) VS 32.6±2 (SDAI MA/AA), EEP-10: 18±9 VS 19±6, p=0.89 ni con CDAI, 4.3±3 (CDAI R/BA) VS 29±1 (CDAI MA/AA), EEP-10: 15±8 VS 18±7, p=0.2 (Grafico 2). La EEP-10 presentó correlación con ansiedad (HAD-A) (r=0.7, p<0.001), depresión (HAD-D) (r=0.7, p<0.001), con calidad de vida (EQ5D) (r=-0.36, p=0.02) y con discapacidad funcional (HAQ-A) (r=0.55, p=0.001). (Tabla 2).

Los pacientes con AR con elevada actividad de la enfermedad evaluados por RAPID3, DAS28 e IAS presentaron mayores niveles de estrés percibido con respecto a los pacientes con remisión o baja actividad. Además, los pacientes con mayor nivel de estrés presentaron niveles más elevados de ansiedad y depresión, peor calidad de vida y mayor discapacidad funcional que aquellos con menores niveles de estrés, estadísticamente significativos. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre CDAI y SDAI con estrés medido por EEP-10.

Discusión

El estrés es un factor asociado al inicio y/o a la perpetuación de diferentes enfermedades entre ellas las inmunológicas, como se demuestra en diferentes trabajos científicos en muchas áreas médicas.²⁶⁻²⁹

Dada la dificultad de su medición en la práctica clínica es subestimado su impacto en la salud.

Es evidente que cuando se analizan otras causas de noxas como es el ambiental de naturaleza biológica, como el tabaquismo, la obesidad, o las infecciones, entre otras, estas inician o exacerban las enfermedades.³⁰⁻³⁴ Pero el estrés, entendido como un factor desestabilizador biopsicosocial, en pacientes genéticamente predispuestos, es un factor de igual manera iniciador o exacerbador de la artritis reumatoidea.

Este trabajo, a pesar de estar compuesto por un número pequeño de pacientes, evidencia la asociación del estrés percibido por el paciente con la actividad de la enfermedad, con discapacidad funcional, con ansiedad y depresión, y lo que es aún más preocupante, con su calidad de vida, todos hallazgos estadísticamente significativos.

Es necesario la realización de mayor cantidad de trabajos en esta línea donde, además, a través de intervenciones terapéuticas específicas como la meditación, Yoga, Tai-chi, entre otras, podamos seguir avanzando en el entendimiento de la artritis reumatoidea y el estrés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la confidencialidad y consentimiento informado.

Los autores declaran que en éste artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

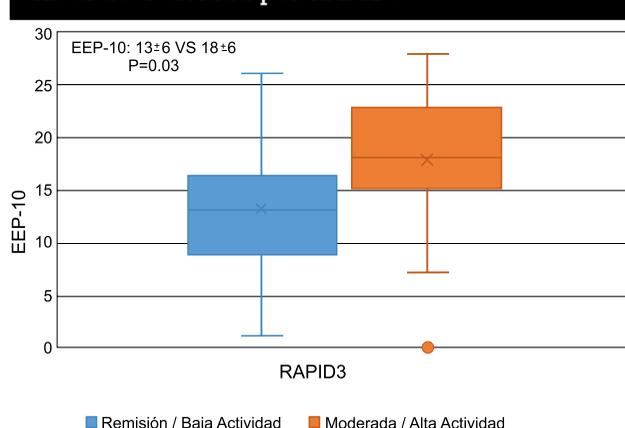
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Tabla I. Característica de la población

Pacientes, N = 45	
Sexo femenino (%)	89
Edad, en años, media (DE)	48 (11)
Tiempo de evolución de la enfermedad, en meses, mediana (RIC)	71 (17-155)
Factor reumatoide positivo	43/45
ACPA positivo	40/45
DAS28, media (DE)	4.7 (1,8)
RAPID3, media (DE)	12 (6,8)
CDAI, media (DE)	21.7 (17,7)
SDAI, media (DE)	25.7 (20)
IAS, mediana (DE)	24.6 (18,7)
HAQ-A, media (DE)	1.1 (0,8)
HADS, media (DE)	12.8 (7,9)
EQ-5D, media (DE)	-0.37 (0,6)
EEP-10, media (DE)	17.2 (7,1)

Referencias: ACPA: Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; EQ-5D: Euro-Qol-5D; EEP-10: Escala de Estrés Percibido-10 ítems, IAS: Índice de Actividad Simplificado, DE: desvío estándar, RIC: rango intercuartil, DAS28: Disease Activity Score 28, RAPID3: Routine Assessment of Patient Index Data 3, CDAI: Clinical Disease Activity Index, SDAI: Simple Disease Activity Index, HAQ-A: Health Assessment Questionnaire, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

Grafico 1. Estrés percibido según nivel de actividad por RAPID3



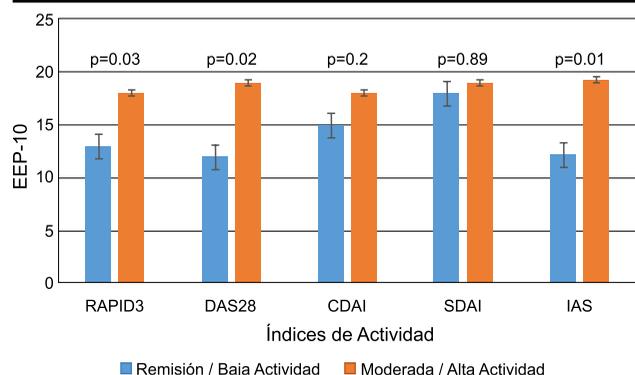
Referencias: EEP-10: Escala de Estrés Percibido 10 ítems; RAPID3: routine assessment of patient index data 3.

Tabla II. Correlación de Estrés Percibido con ansiedad, depresión, calidad de vida y discapacidad funcional

	r (Spearman)	p-valor
Ansiedad (HAD-A)	0.7	<0.001
Depresión (HAD-D)	0.7	<0.001
Calidad de Vida (EQ-5D)	-0.36	0.02
Discapacidad funcional (HAQ-A)	0.55	0.001

Referencias: BBS: Berg Balance Scale; TM10m: Test de marcha de 10 metros; TUG: Timed up and go.

Gráfico 2. Estrés percibido según nivel de actividad por los diferentes índices



BIBLIOGRAFÍA

- Mohd RS. Life event, stress and illness. *Malays J Med Sci.* 2008; 15(4): 9-18.
- Selye H. *The Stress of Life.* New York: McGraw-Hill Book Company; 1956.
- Baltrusch HJ, Stangel W, Titze I. Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol (Napoli).* 1991; 13(4): 315-27.
- Hassett AL, Clauw DJ. The role of stress in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):123.
- Rice DB, Mehta S, Serrato J, Pope JE, Harth M, Sequeira K, Morley-Forster P, Shapiro AP et al. Stress in patients diagnosed with rheumatoid arthritis compared to chronic pain. *Rehabilitation Psychology,* 62(4), 571-579.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Social Behav* 1983; 24: 385-96.
- Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.* 2006; 9(1): 86-93.
- Cohen S, Williamson GM. Perceived stress in a probability sample of the United States. In: Spacapan S, Oskamp S. *The social psychology of health.* Newbury Park, CA: Sage; 1988.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.
- McInnes I and Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365:2205-2219
- Eraña F, Villa N, Fecchio C, Correa M, Lencina M, Girad Bosch M, Chaparro del Moral et al. Relación entre la percepción de stress y artritis reumatoidea. (Abstract). *Rev Argent Reumatol* 2010;2 :23(4).
- Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol* 2008; 35(11): 2136-2147
- Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, et al. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology (Oxford),* 2008;47(3):345-9.

- Maldonado Ficcó H, Pérez Alamino RS, Schneeberger EE, Maldonado Cocco JA y Citera G. Validación del cuestionario RAPID3 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoidea temprana y establecida, y su correlación con otros índices de actividad. *Rev Argent Reumatol.* 2011;22 (2): 31-39.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.
- Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 498-502.
- Augustovski FA, Irazola VE, Velazquez AP, Gibbons L, Craig BM. Argentine valuation of the EQ-5D health states. *Value Health* 2009;12(4):587-596.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-257.
- Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-R806.
- Curet AV, Rillo OL, Chaparro del Moral RE, Papisidero SB, Citera G, Maldonado Cocco JA, y col. Modificación y aplicación de un índice de actividad simplificado (IAS) en pacientes con artritis reumatoidea (AR) [Abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2005;16(Supl1):13.
- Covic T, Pallant J, Tennant A, Cox S, Emery P and Conaghan P. Variability in depression prevalence in early rheumatoid arthritis: a comparison of the CES-D and HAD-D Scales. *BMC Musculoskeletal Disord* 2009;10:18.
- Citera G, Arriola MS, Maldonado Cocco JA, Rosemffet MG, Sánchez MM, Goñi MA et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine Spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004;10:110-115.
- Prevoe MLL, van 't Hof MA, Kuper MH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joints counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
- Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, van de Putte LBA. Development of a disease activity score base on judgment in clinical practice by rheumatologist. *J Rheumatol* 1993; 20:579-581.
- Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.* 2010;6(12):1863-1881.
- Chiriac VF, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. *Clujul Med.* 2018;91(1):18-26.
- Williams EM, Bruner L, Penfield M, Kamen D, Oates JC. Stress and Depression in Relation to Functional Health Behaviors in African American Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology (Sunnyvale).* 2014;2014(Suppl 4):005.
- Salleh MR. Life event, stress and illness. *Malays J Med Sci.* 2008;15(4):9-18.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
- Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L and Klareskog L. A Gene-Environment Interaction Between Smoking and Shared Epitope Genes in HLA-DR Provides a High Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:85-92.
- Symmons DPM, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, David GIS et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 2005;40:55-61.
- Li S, Yu Y, Yue Y, Zhang Z, Su K. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4(6):174.
- Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Suppl 2):46-49.