

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Facultad de Psicología**

**Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico**

**Programa: Psicología de la Salud, Evaluación y Tratamiento Psicológico**

---



**TESIS DOCTORAL**

**MECANISMOS ALTERADOS DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS EN  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Doctorando: Ana M<sup>a</sup> Santos Ruiz**

**Directores: Dra. María Isabel Peralta Ramírez y Dra. Nuria Navarrete  
Navarrete**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Ana María Santos Ruiz  
D.L.: GR 961-2012  
ISBN: 978-84-694-9331-1



UNIVERSIDAD DE GRANADA

**Facultad de Psicología**

---

Las directoras Dra. María Isabel Peralta Ramírez y Dra. Nuria Navarrete Navarrete autorizan la presentación de la tesis doctoral titulada: “Mecanismos alterados de la respuesta al estrés en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico” presentada por Dña. Ana M<sup>a</sup> Santos Ruiz.

Fdo. Dra. María Isabel Peralta Ramírez

Fdo. Dra. Nuria Navarrete Navarrete

Fdo. Ana M<sup>a</sup> Santos Ruiz



Esta Tesis Doctoral se ha realizado según la normativa reguladora de los estudios del tercer ciclo y del título de doctor de la Universidad de Granada aprobada por **Consejo de Gobierno 26 de Septiembre de 2005 (nº 27)** referida a la modalidad de *Tesis Doctoral compuesta por el reagrupamiento de trabajos de investigación publicados por el doctorando*.



## **Agradecimientos**

En el transcurso de este trabajo, han sido muchas las personas a las que he conocido, me han ayudado, me han inspirado y han colaborado tanto en el área académica como personal para lograr que esta investigación saliera adelante.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directoras de tesis. A Isabel, por ser mi guía, porque a lo largo de todo este trabajo ha caminado junto a mí y no delante de mí, por animarme a continuar, por su optimismo, por descubrirme la carrera investigadora y contagiarme su pasión por ella. A Nuria, por la oportunidad brindada de trabajar juntas, por compartir sus conocimientos, por confiar en mí, y apoyar y valorar mi trabajo.

En segundo lugar, quiero agradecer a las personas que han seguido más de cerca este trabajo. A Miguel Pérez, por sus consejos, por transmitirme su conocimiento y sus valores, *por ser la persona de referencia*. A Mari Carmen, por estar siempre *al pie del cañón*, por su amabilidad y su capacidad de trabajo. A Antonia Blázquez, por su gran aportación en esta investigación.

En tercer lugar, mis agradecimientos al personal sanitario de las unidades de enfermedades autoinmunes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y del Hospital Universitario Clínico San Cecilio. En especial a Mario Sabio, Juan Jiménez Alonso, Norberto Ortego y Jose Luis Callejas, por su gran colaboración en esta investigación y el apoyo que me han demostrado, por incluir la perspectiva psicológica dentro del cuidado de sus pacientes, prestando atención a su estado psicológico, así como por el trato humano que demuestran en sus consultas.

Mi especial agradecimiento a mis padres, a mis hermanos y a mis primas, por ser la *constante* en mi vida, por la gran confianza que siempre han depositado en mí, por acompañarme en este camino y por hacer posible que hoy esté donde estoy.

Gracias a mis amigos/as, por confiar en mí y apoyarme, por ayudarme a ver el final del camino cuando no pensaba que lo alcanzaría. En especial a Lary, porque gracias a ella esta etapa ha sido *auténtica*, por su apoyo incondicional, su capacidad de hacerme reflexionar, por su cariño, por cuidar de mi.

Por último, quiero dedicar esta tesis a todos los participantes en este estudio, en especial a las personas con lupus, por el cariño demostrado, su amabilidad, y su apertura a la participación en investigación, esperando que los hallazgos de este trabajo repercutan positivamente en la intervención recibida y sobre todo en una mejora de su calidad de vida.

## ÍNDICE

Presentación	11
Resumen	15
I. INTRODUCCIÓN	21
Capítulo 1. Generalidades del lupus eritematoso sistémico (LES)	23
Capítulo 2. Efectos del estrés psicológico en el LES	49
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS	75
Capítulo 3. Justificación y objetivos de la tesis	77
III. MEMORIA DE TRABAJOS	83
Capítulo 4.	
Adaptación y validación de la versión española de una medida específica de calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico: El Lupus QoL	85
Capítulo 5.	
Adaptation of the Trier Social Stress Test to Virtual Reality: psycho-physiological and neuroendocrine modulation	95
Capítulo 6.	
Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women?	117
Capítulo 7.	
Mecanismos alterados en la respuesta al estrés en pacientes con lupus eritematoso sistémico	137
Capítulo 8.	
Quality of life predictor factors in patients with SLE and their modification after Cognitive-Behavioural Therapy.	167
IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	185
Capítulo 9. Discusión general, conclusiones y perspectivas futuras	187
EUROPEAN Ph.D.	195
1. Summary	197
2. Conclusions	199
3. Future perspectives	200
REFERENCIAS	201
ANEXOS	229



## **Presentación**



El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y multisistémica, que presenta síntomas variables, impredecibles e inespecíficos, y que cursa en forma de brotes y remisiones. El estrés ha sido identificado como una de las causas de la aparición de brotes en estos pacientes, siendo el estrés cotidiano el más relacionado con el empeoramiento de la sintomatología lúpica.

El estudio del estrés como exacerbador de los síntomas del LES surgió en base a los relatos de los pacientes en las consultas clínicas sobre cómo había empeorado su enfermedad durante un periodo estresante. Hoy en día, gracias a evidencias empíricas, es reconocido por la mayoría los profesionales sanitarios, el papel del estrés en el agravamiento de la enfermedad, sin embargo, aun no están claros los mecanismos que subyacen a esta relación. El razonamiento sería el siguiente: si el estrés, a través de la secreción de glucocorticoides produce una inmunosupresión en el organismo, ¿por qué estas pacientes no mejoran sus síntomas en lugar de empeorar? La teoría de Munck y cols. (1984), sugiere que en el organismo de estas pacientes se produce un fallo en la inmunosupresión necesaria tras el estresor, es decir, tras la subida inicial de la inmunidad generada frente al estresor, no se produciría la supresión inmune subsecuente a través de la secreción de corticoides por parte del eje hipotalámico-hipofisario adrenal, llevando al organismo a la autoinmunidad. Esta perspectiva es una de las más aceptadas, siendo el objetivo principal de esta tesis demostrar la alteración del eje hipotalámico-hipofisario adrenal en pacientes con LES a través de un estresor psicosocial mediante tecnología de última generación: realidad virtual.

Los hallazgos en la investigación sobre el papel mediador del estrés en el empeoramiento de la sintomatología en el LES, así como los resultados sobre los mecanismos que subyacen a tal relación deberían ser tenidos en cuenta dentro de la

atención sanitaria en estos pacientes. Al igual que los nuevos avances para el diagnóstico y tratamiento farmacológico son introducidos dentro del protocolo de atención clínica en el LES, los hallazgos sobre la incidencia de variables psicológicas sobre la enfermedad, deberían ser tenidos en cuenta, para incluir dentro del sistema sanitario la evaluación de variables psicológicas y de calidad de vida relacionada con la salud, así como la implementación de intervenciones psicológicas para el manejo del estrés, ansiedad y depresión, psicopatologías frecuentes en estos pacientes, siempre con el objetivo de la mejora de su calidad de vida.

## **Resumen**



La tesis consta de nueve capítulos agrupados en cuatro apartados: (I) introducción, (II) justificación y objetivos, (III) artículos publicados, enviados o en proceso de envío, y (IV) discusión general, conclusiones y perspectivas futuras.

El apartado de introducción incluye los capítulos 1 y 2. El capítulo 1 resume las características del lupus eritematoso sistémico (LES), los factores epidemiológicos y etiológicos, los criterios de diagnóstico, el pronóstico y los subtipos del LES. El capítulo 2 aborda la relación entre estrés y LES, exponiendo los diferentes estudios que han mostrado cómo el estrés incide en el agravamiento de los síntomas de la enfermedad. Asimismo en este capítulo se exponen las diferentes teorías que explican los mecanismos subyacentes a los efectos del estrés en las enfermedades autoinmunes y en concreto en el LES.

El segundo apartado contiene el capítulo 3, donde se justifica la ejecución de la tesis así como el objetivo principal, los objetivos específicos y las hipótesis.

El tercer apartado consta de cinco capítulos, y cada uno de ellos compone un trabajo de investigación. Los capítulos 4 y 5 componen dos estudios que incluyen la adaptación y validación de dos instrumentos que serán utilizados en el estudio principal sobre los mecanismos implicados en la respuesta al estrés de los pacientes con LES. El capítulo 4 consiste en la adaptación y validación de un instrumento de evaluación de la calidad vida relacionada con la enfermedad en pacientes con LES. Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la calidad de vida de los pacientes con LES que formarían parte del estudio principal, a través de un instrumento fiable, obteniendo que la versión española del *Lupus Quality of Life* tiene unas propiedades psicométricas estables y puede ser usado para medir la calidad de vida relacionada con la salud de personas con LES hispanohablantes, tanto en contextos clínicos como de investigación.

El capítulo 5 consiste en la adaptación de la *Trier Social Stress Test* (TSST) a un modelo de realidad virtual. La investigación se llevó a cabo para comprobar la eficacia de este paradigma en provocar activación simpática y del eje hipotalámico-hipofisario adrenal (HHA) en población sana, con el fin posterior de aplicarlo en pacientes con LES. Los resultados con población sana muestran que este paradigma es eficaz para provocar respuestas del eje HHA, medido a través de cortisol en saliva, así como del sistema nervioso autónomo, registrado mediante las respuestas de conductancia de la piel.

El capítulo 6 consiste en la aplicación de nuestro paradigma de estrés psicosocial al estudio de la toma de decisiones en mujeres sanas. Los resultados mostraron niveles de cortisol en saliva significativamente superiores en el grupo con pobre rendimiento en la *Iowa Gambling Task*, tarea específica de toma de decisiones, concluyendo que una buena toma de decisiones, la cual puede ser un recurso importante para el afrontamiento al estrés, podría predecir una respuesta del eje HHA disminuida ante un estresor psicosocial.

El capítulo 7 constituye el principal estudio de esta tesis, el cual fue llevado a cabo con el objetivo de evaluar si los pacientes con LES mostraban una respuesta diferente ante el estrés psicosocial (tanto a nivel de activación simpática como del eje HHA) que personas sanas. Los resultados mostraron que los pacientes con LES que no tomaban tratamiento corticoideo no presentaron reactividad al estrés, como ocurría en el grupo de personas sanas, además mostraron los niveles más bajos de cortisol posteriores al estresor. Por otro lado, la activación simpática fue similar en los tres grupos evaluados. Esto indica una diferencia en la actividad del eje HHA entre pacientes con LES y

personas sanas, lo que podría explicar el porqué los pacientes con LES experimentan un empeoramiento de los síntomas a causa del estrés.

El capítulo 8 consiste en la aplicación de una terapia cognitivo-conductual para el afrontamiento del estrés. Este estudio se llevó a cabo para determinar los factores psicológicos y clínicos relacionados con la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con LES, y la efectividad de la terapia cognitivo-conductual para cambiar estos factores. Los resultados mostraron que la terapia mejoró la calidad de vida de las pacientes, independientemente del nivel de actividad de la enfermedad. Estos datos sugieren la necesidad de evaluar la calidad de vida de las pacientes con LES en el ámbito clínico, así como la inclusión de terapias psicológicas orientadas al manejo del estrés para el aumento de la calidad de vida de éstas.

El cuarto y último apartado incluye el capítulo 9, en el que llevamos a cabo una discusión conjunta de los hallazgos obtenidos a través de los distintos estudios, haciendo especial énfasis en sus implicaciones clínicas. Por último, presentamos un apartado de conclusiones y perspectivas futuras de investigación.



# **I. INTRODUCCIÓN**



## Capítulo 1

### Generalidades del lupus eritematoso sistémico

#### 1. CONCEPTO

El lupus eritematoso sistémico (LES), prototipo de las enfermedades autoinmunes, es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y cuyo resultado es la afectación de múltiples órganos y sistemas. Cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas (Smith y Gordon, 2010), diferentes hallazgos anatomopatológicos y una serie de anormalidades inmunológicas (Jiménez-Alonso y López- Gómez, 1991).

Ésta no es una enfermedad única, sino un síndrome cuya expresión clínica depende del grado en el que convergen un trastorno de la inmunorregulación, con una fuerte base genética, una influencia hormonal y varios agentes exógenos, factores que conducen a una vía patogénica común que es la formación de inmunocomplejos. Se trata de una enfermedad dotada de gran complejidad, tanto a nivel patogénico, como clínico; aunque todavía son bastante desconocidos, se empiezan a comprender los mecanismos patogénicos pudiéndose explicar de forma resumida como una asociación entre susceptibilidad genética y determinados factores ambientales que desencadenarían la aparición de una respuesta inmunológica anormal, con un aumento de la función

cooperadora de los linfocitos T y, como consecuencia, un aumento de la actividad de los linfocitos B, con la consiguiente producción anómala de autoanticuerpos que directamente, o formando complejos inmunes, serían los responsables de la mayoría de las lesiones tisulares.

Con respecto al punto de vista clínico, y posiblemente debido a que no se trate de una enfermedad como tal, sino a un síndrome, posee gran variedad de patrones de expresión, cabiendo etiologías, fisiopatologías y pronósticos diferentes, pudiéndose afectar cualquier órgano y cursando con brotes, con unos períodos de actividad y otros de inactividad. El curso de la enfermedad es crónico y evoluciona normalmente en forma de brotes que alternan con períodos de remisión relativa. Las manifestaciones más comunes son malestar general, fiebre, decaimiento, pérdida de peso, rash en la piel, dolor o inflamación en las articulaciones, anemia, inflamación de los ganglios linfáticos, disminución de las defensas frente a la infección, alteraciones cardíacas, renales, neurológicas y pulmonares. Todo ello hace que se requiera la aplicación de un cuidadoso estudio diagnóstico, así como la utilización de una terapéutica diferenciada según el curso de la enfermedad.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

Hasta hace pocos años el LES era considerada una enfermedad exótica. Sin embargo, actualmente, se trata de una enfermedad de diagnóstico relativamente frecuente, gracias a la proliferación y estandarización de diversas pruebas de diagnóstico inmunológico y la utilización de criterios más sensibles para la clasificación de pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, es posible que la prevalencia e

incidencia sea incluso mayor de lo que arroja la bibliografía, puesto que todavía hoy el diagnóstico no está exento de dificultades.

En cuanto a la prevalencia, ésta está influenciada por las características de la población, los criterios de inclusión utilizados, la diferente mortalidad por causas socioeconómicas y las diferencias por razones genéticas o medioambientales. Podemos decir que ésta oscila entre 12 y 50/100.000 habitantes. Evidentemente, la incidencia también está influenciada por estos factores, oscilando entre 2/100.000 habitantes en Europa y hasta 5/100.000 en Estados Unidos. El incremento de la incidencia en los últimos años ha sido notorio, probablemente debido en parte a factores ambientales, puesto que la enfermedad se caracteriza por su sensibilidad a los rayos ultravioletas.

En España se estima una prevalencia para el LES de 34-91 por 100.000 personas, y la incidencia de 2/100.000 por habitantes y año (Sociedad Española de Medicina Interna, 2011), por tanto, una prevalencia más alta que en otros países europeos y que en Estados Unidos. Existe variabilidad entre las distintas razas, siendo más frecuente en la raza negra (Danchenko, Satia, y Anthony, 2006). Por otro lado se ha observado que en la población gitana la enfermedad se establece más precozmente que entre los pacientes caucásicos, siendo el HLA-DR5 el alelo más relacionado con la aparición de lupus en la población gitana (Ramal y cols., 2004). Alrededor del 90 por ciento de las personas que padecen lupus son mujeres. En la mayoría de los casos, los síntomas se presentan por primera vez en mujeres en edad reproductiva (de 18 a 45 años). Sin embargo, el lupus también ocurre en niños y personas mayores.

El sexo femenino es, al igual que en otras enfermedades autoinmunes, el más afectado en el LES, oscilando el porcentaje entre el 78 y el 96 %, indicando que la relación mujer/varón es de aproximadamente 9/1. Además, determinados grupos

étnicos, como las mujeres norteamericanas de raza negra y china, tienen mayor prevalencia de LES. Así la raza negra norteamericana tiene un riesgo tres veces mayor que el de los blancos. Por tanto, podemos hablar de un síndrome con predilección por el sexo femenino, especialmente durante la edad fértil de estas, y por ciertos grupos raciales, como la raza negra norteamericana.

### **3. FACTORES ETIOLÓGICOS**

El LES es una afección autoinmune compleja en la que a pesar del gran volumen de investigación que genera desde hace muchos años, aún permanecen grandes incógnitas en cuanto a sus mecanismos etiopatogénicos, aunque se postulan factores de índole genética, hormonal y ambiental.

#### **3.1. Factores genéticos**

Dichos factores se infieren por varias razones, una de ellas la incidencia familiar, presentándose entre el 5 y el 10 % de forma más frecuente en sujetos con familiares con LES que en población normal, siendo también frecuente la existencia de familiares con otras enfermedades autoinmunes, o simplemente anomalías inmunológicas.

Asimismo, existe una mayor concordancia entre gemelos homocigóticos comparada con heterocigóticos (60 % vs 9 % respectivamente), es decir, en los gemelos homocigóticos la frecuencia del LES es bastante superior a la que se da entre heterocigóticos, siendo esta última similar a la de otros miembros de la familia. Además, se produce una mayor semejanza clínica de la enfermedad entre el primer tipo de gemelos. Sin embargo, el que el 90% de pacientes carezcan de historia familiar lúpica confirma el hecho de que coexisten otros factores además de éstos.

No se presenta de igual forma en las distintas razas, aunque se postula que la razón de todo ello se debe en parte a factores socioeconómicos (Alarcón y cols., 1998; Reveille y cols., 1998). Aunque la predisposición genética en el desarrollo del LES parece evidente (Sestak, Fürnrohr, Harley, Merrill, y Namjou, 2011), la mayoría de genes de susceptibilidad todavía se desconocen, aunque se ha demostrado que podrían estar implicados al menos doce (Harley, Moser, Gaffney, y Behren, 1998), participando a través de diferentes vías, bien favoreciendo trastornos en el sistema inmune (déficits de complemento, formación de autoanticuerpos patógenos), o bien modulando o modificando la expresión de otros genes.

No existe un gen único y suficiente, aunque se dan diversas asociaciones. Se ha observado una asociación del LES con antígenos HLA clase II (HLA DR2 Y DR3) tanto en raza negra como blanca, así como se ha demostrado que la deficiencia de componentes del complemento, especialmente C4A predispone al desarrollo del LES (Welch y cols., 1998). Más recientemente, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos IgG contra la beta 2-glicoproteína I, asociada con fenómenos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido, también está estrechamente relacionada con algunos haplotipos (Arnett, Thigarajan, Ahn, y Reveille, 1999).

Por último, se están llevando a cabo investigaciones que apoyan la hipótesis de que la vulnerabilidad a desarrollar lupus está relacionada con el efecto de la dosis génica del cromosoma X (Scofield y cols., 2008; Smith-Bouvier, Divekar, Sasidhar y cols., 2008), por lo que el complemento del cromosoma sexual XX presentaría mayor susceptibilidad a desarrollar LES que el de XY.

### **3.2. Factores hormonales**

Se considera que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad (Kanda, Tsuchida, y Tamaki, 1999), ya que exacerban la enfermedad facilitando la producción de anticuerpos anti-DNA y de inmunocomplejos circulantes.

Existe evidencia de afectación hormonal debido a la mayor incidencia femenina, especialmente en la etapa de la vida en que los estrógenos están elevados, es decir, tras la menarquia y antes de la post-menopausia. También, por la agudización de la enfermedad en el puerperio o con la administración de anticonceptivos orales. Por otro lado, ha sido observada una alta incidencia de LES en pacientes con síndrome de Klinefelter. Además, en estudios animales se ha demostrado que la administración de estrógenos acelera la enfermedad, mientras que la testosterona retrasa el desarrollo de la afección. Así mismo, el estudio de niveles de hormonas sexuales en varones LES arroja cifras elevadas de estrógenos en sangre y bajas en andrógenos.

### **3.3. Factores ambientales**

Entre los factores ambientales más relacionados con el lupus se encuentran la luz ultravioleta, productos químicos relacionados con la actividad laboral o determinados hábitos de vida (silicio, tabaco, bebidas alcohólicas, etc), y el estrés psicosocial.

Determinados virus y bacterias ocasionan en animales de experimentación, glomerulonefritis por inmunocomplejos e inducen la síntesis de anticuerpos antinucleares. Aunque es una idea muy clásica y ampliamente estudiada (Cooper y cols., 1998; Griffiths y cols., 1999), los intentos por descubrirlo no han sido satisfactorios.

Asimismo, la mayoría de pacientes tienen fotosensibilidad, observándose relación entre la exposición a la luz solar y el inicio o exacerbación del LES. La luz ultravioleta A puede exacerbar la actividad del lupus (Mc Grath, Bell, Haynes, y Wilson, 1990).

Numerosos fármacos como la procainamida, hidralazina, clorpromazina, isoniazida, propiltiouracilo y anticonvulsivantes pueden originar en el hombre un síndrome clínico similar al LES, aunque el mecanismo por el que estos fármacos inducen la enfermedad no está claro.

La exposición ocupacional a metales pesados como cadmio, mercurio y oro, y otros elementos relacionados con la producción de anticuerpos antinucleares como sílice, pesticidas, polivinilo y otros.

Por otro lado, la alimentación parece ser también un elemento a considerar; son especialmente importantes alimentos que contienen psoralenos (higos, perejil, apio), la L-canavanina (legumbres) y las hidracinas (setas, hongos y humo del tabaco) se han asociado a la inducción de LES, así como la desnutrición proteicocalórica.

El consumo de tabaco incrementa el riesgo de desarrollar LES (Costenbader y cols., 2004;), está asociado con un incremento de la actividad de la enfermedad (Ghaussy, Sibbitt, Bankhurst, y Qualls, 2003), y eleva la producción de anticuerpos anti-dsDNA (Freemer, King, y Criswell, 2006).

Con respecto al estrés diversos estudios han mostrado el papel exacerbador que éste tiene en el curso del lupus (Peralta-Ramírez, Navarrete-Navarrete, y Pérez-García, 2006). En concreto destacan los trabajos de Schubert y cols. (2003) y Peralta-Ramírez, Jiménez-Alonso, Godoy y Pérez-García (2004) en los que comprueban que un incremento de estrés cotidiano produce un empeoramiento de la sintomatología de estos

pacientes entre las 24 y las 48 horas siguientes. Además, un estudio posterior mostró que el estrés cotidiano, y no otras variables emocionales como la depresión y la ansiedad, predice el deterioro cognitivo de estos pacientes (Peralta-Ramírez y cols., 2006).

#### **4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio y abarca desde formas leves a formas agresivas que afectan a múltiples órganos e incluso pueden ser mortales. No estamos ante una entidad de síntomas, evolución, gravedad y sistemas afectados homogéneamente, más bien todo lo contrario, es decir, los síntomas pueden ir desde simples erupciones, hasta la grave afectación de órganos importantes, produciéndose en forma de brotes, con períodos de intensa actividad y otros con actividad ligera e incluso remisión, sin que estos brotes parezcan tener causa aparente, aunque el estrés, los estrógenos, el embarazo, diversos fármacos, las infecciones recurrentes y la exposición a la radiación solar puede desencadenarlos.

##### **4.1. Síntomas generales**

Los síntomas generales de la enfermedad derivan tanto del carácter inflamatorio de la enfermedad, como de las complicaciones secundarias a la afectación específica de diferentes órganos y aparatos.

Las manifestaciones más frecuentes son las osteomusculares y las cutáneas (Rothfield, Sontheimer, y Bernstein, 2006). Las manifestaciones generales de la enfermedad (Hahn, 2003) son la presencia de astenia (95%), pérdida de apetito (95%), malestar general (95%) y fiebre (90-95%) la cual suele ser moderada, aunque a veces

puede ser elevada y cursar con escalofríos, debiendo descartarse en estos casos la presencia de una infección intercurrente. La pérdida de peso (85%) es también frecuente al inicio de la enfermedad lúpica o durante las fases de actividad de la misma, así como el malestar general. Estos síntomas son frecuentes incluso en pacientes inactivos o antes de que se desarrollen las manifestaciones más características del LES.

#### **4.2. Lesiones cutáneo-mucosas**

La enfermedad lúpica se expresa frecuentemente en la piel, en el 85 % de los pacientes (Frances, 1998), en forma de lesiones cutáneas específicas, con un aspecto clínico, histopatológico e inmunopatológico característico. El reconocimiento precoz de estas lesiones puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad, así como orientar un posible pronóstico.

Lo más característico es la erupción en forma de “alas de mariposa” en mejillas y dorso de la nariz (eritema en vespertilio) y se da en el 52-75% de los casos. Su inicio suele ser brusco y puede coincidir con los brotes de la enfermedad o con una exposición al sol (Jiménez-Alonso y López Gómez, 1991), aunque también pueden aparecer nódulos subcutáneos, vasculitis cutánea, úlceras, fenómeno de Raynaud, etc. La alopecia también es frecuente, y en un 5 % de los casos pueden aparecer lesiones idénticas a las del lupus cutáneo crónico (discoide), que provocan atrofia de la piel y dejan cicatriz.



**Fig. 1: Eritema malar “en alas de mariposa”**



**Fig. 2: Vasculitis**

### **4.3. Manifestaciones músculo-esqueléticas**

Los síntomas del aparato locomotor, incluyendo musculatura y fatiga son una de las manifestaciones más frecuentes del LES (95%), así como la forma de presentación más habitual.

Entre las manifestaciones músculo-esqueléticas las más habituales son las artralgias, las mialgias y las poliartritis intermitentes no deformantes que típicamente afectan a las manos, muñecas y rodillas. Otras manifestaciones menos frecuentes son artropatía por osteonecrosis o necrosis avascular, tenosinovitis, ruptura del tendón de Aquiles o de los rotulianos, estas últimas más relacionadas con la terapia corticoidea que con la enfermedad en sí.

La mayor parte de los pacientes (95%) refieren artralgias, en ocasiones el dolor es desproporcionado en relación con la inflamación, la afectación es simétrica y afecta a pequeñas articulaciones. La artritis suele ser transitoria, de escasa duración y no se acompaña de erosiones articulares, aunque en ocasiones desarrollan una artritis deformante y en un 5 % pueden encontrarse erosiones. Las deformidades articulares son muy poco frecuentes, aunque en un 10% de pacientes acaba por desarrollar deformidad en cuello de cisne y desviación cubital de las articulaciones

metacarpofalángicas y anomalías en la flexión y extensión de las pequeñas articulaciones de los dedos (Jiménez-Alonso y López-Gómez, 1991).

Además son frecuentes la debilidad muscular, mialgias y miositis, así como estudios recientes han demostrado una alta prevalencia entre pacientes lúpicos con síndrome fibromiálgico y fatiga crónica.



**Fig. 3: Deformidad en “cuello de cisne”**

#### **4.4. Manifestaciones renales**

La afección renal del lupus suele ser la manifestación más grave y determinante del pronóstico de la enfermedad, por lo que requiere tratamiento enérgico con inmunosupresores siempre que sea posible. La mayoría de los pacientes con LES presenta depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos pero sólo en el 50% de ellos desarrolla nefritis clínica. Actualmente se distinguen seis grados en la clasificación de la OMS (I: sin cambios histológicos; II: glomerulonefritis (GN) mesangial; III: GN proliferativa focal; IV: GN proliferativa difusa; V: GN membranosa; VI: esclerosis glomerular) (Navarrete, 2006). Un 23% de los pacientes con nefropatía lúpica desarrollan en un período de cinco años una insuficiencia renal terminal.

Este tipo de manifestaciones revisten de gran importancia por aparecer frecuentemente (50%); por ser una de las primeras manifestaciones del LES en el 10 % de los casos adultos y en el 30 % en edad infantil; también por su interés pronóstico, pues constituye en la actualidad, una causa mayor (junto a las infecciones) de mortalidad en LES; y por su interés fisiopatológico, pues permite el estudio de las lesiones provocadas por complejos inmunes que se depositan o forman en los glomérulos.

La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquier síndrome renal y todos los componentes anatómicos del riñón pueden afectarse (glomérulos, vasos, túmulos, intersticio), si bien es más frecuente la afección de los primeros.

#### **4.5. Manifestaciones cardíacas**

Entre las manifestaciones cardíacas, las más comunes son la pericarditis (Moder, Millar, y Tazelaar, 1999), que suele ser de intensidad leve o moderada, y con o sin derrame pleural. La alta prevalencia de arteriosclerosis, presente de forma subclínica hasta en el 30% de los pacientes con lupus, ha dado lugar a que la enfermedad cardíaca se haya convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en las personas con lupus, cuyo riesgo de padecer enfermedad cardíaca es 5-6 veces más alto que en la población general, siendo mayor incluso en mujeres jóvenes. (Frostegard, 2005).

El taponamiento cardíaco es excepcional y la endocarditis aséptica y las alteraciones funcionales valvulares son relativamente frecuentes, aunque asintomáticas. También puede aparecer cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, trombosis venosas y miocarditis, pudiendo causar esta última, arritmias, muerte súbita e insuficiencia cardíaca.

#### **4.6. Manifestaciones pulmonares**

El pulmón es un órgano especialmente vulnerable a las enfermedades del tejido conectivo de base autoinmune, como consecuencia de su especial estructura anatómica.

Las manifestaciones pleuro-pulmonares están presentes casi en la mitad de los pacientes LES durante el curso de su enfermedad, incluyéndose pleuritis con o sin derrame pleural, alveolitis, daño pulmonar intersticial, neumonía lúpica, hemorragia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y enfermedad tromboembólica pulmonar (Torre y Harari, 2011). La pleuritis es la manifestación pleuropulmonar más frecuente (Moder, Millar, y Tazelaar, 1999) que cursa con derrame, generalmente ligero o moderado en el 30 % de los casos (Carette, 1998). La afección parenquimatosa es menos frecuente y suele ser en forma de neumonitis intersticial difusa. Pueden observarse casos de hemorragia alveolar, siendo una complicación poco frecuente y de elevada mortalidad (Liu, Lee, Weng, y Lee, 1998). Por último, la enfermedad diafragmática con pérdida progresiva de volumen pulmonar es un hallazgo radiológico bien conocido en pacientes LES.

Los pacientes lúpicos de inicio tardío, pueden presentarse especialmente con patología pulmonar en ausencia de la típica afectación cutáneo-articular (Jiménez-Alonso y López-Gómez, 1991).



**Fig. 4: Pleuritis**

#### **4.7. Manifestaciones gastrointestinales**

Las manifestaciones digestivas tienen una menor prevalencia (20%), aunque se han descrito pancreatitis agudas atribuidas al propio LES o provocadas por corticoides o azatioprina, así como infartos con perforación intestinal consecutivos a la vasculitis de los vasos mesentéricos (Zea-Mendoza y Vázquez-Díaz, 1998). Otros trastornos que se pueden producir son perforación del colon, hepatomegalia y elevaciones leves y reversibles de las enzimas, pancreatitis aguda...etc. (Hahn, 2003).

Entre las menos conocidas, debido a su baja prevalencia, se incluyen náuseas, vómitos, disfagia, dolor abdominal por peritonitis aséptica y úlceras orales, siendo estas últimas manifestaciones comunes en el lupus y que constituyen uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad. La lesión hepática es excepcional.

Las complicaciones digestivas más importantes y más graves ocurren a nivel del intestino delgado y grueso. La vasculitis intestinal es la manifestación más frecuente. Se puede presentar como una hemorragia gastrointestinal o como un abdomen agudo secundario a isquemia o como un infarto con perforación.

#### **4.8. Manifestaciones hematológicas y linfáticas**

Las más frecuentes son la anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombopenia, siendo además criterios para el diagnóstico de la enfermedad.

#### **4.9. Manifestaciones oculares**

Las manifestaciones oculares tienen también una baja prevalencia, siendo el hallazgo más habitual conjuntivitis o episcleritis y vasculitis retiniana (Jiménez-Alonso y López, 1991). Se presentan preferentemente en pacientes con extensas lesiones

cutáneas. También puede darse sequedad ocular y, en ocasiones, la oclusión de los vasos retinianos que es una complicación grave, que puede producir ceguera transitoria o permanente.

Son muy raras (15% de los casos), aunque son importantes porque, por un lado, pueden servir de índice de la actividad y pronóstico de la enfermedad y, por otro, porque pueden constituir uno de los primeros signos clínicos de esta.

#### **4.10. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas**

Por último, cabe destacar la alta incidencia de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con LES. A este nivel todas las partes del sistema nervioso, central, periférico y autónomo, pueden afectarse a lo largo del curso de enfermedad y provocar una reducción significativa en la calidad de vida de los enfermos (Handly, MCCurdy, Fougere, Douglas, y Thompson, 2004).

Entre el 15 y el 80% de los pacientes con LES presentan NP (Borchersa, Aokia, Naguwaa, Keenb, Shoenfeldc, Gershwin, 2005). Se incluyen síndromes del sistema nervioso central como meningitis aséptica, trastornos cerebrovasculares, síndrome desmielinizante, dolor de cabeza (migraña e hipertensión intracraneal benigna), trastornos del movimiento (incluido corea), mielopatía, trastornos del tejido , estados confusionales, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, deterioro cognitivo y psicosis, así como síndromes del sistema nervioso periférico, como síndrome de guillain-barre, trastornos autonómicos, mononeuropatía, miastenia grave, neuropatía craneal, plexopatía y polineuropatía.

En cuanto al deterioro neuropsicológico, la prevalencia también oscila entre un 25-70%, encontrándose deterioros en diversas áreas entre las cuales la memoria, la

atención, la fluencia verbal, la flexibilidad cognitiva y la coordinación visomotora son las más destacadas (Ad Hoc Comitee on Lupus Response, 2007; Carbotte, Denburg, y Denburg, 1986; Coín y cols., 2008;; Glanza y cols., 2005; Monastero y cols., 2001; Sabadini y cols., 1999; Spangerberg, Möller, Hugo, Halland, y Whitelaw, 2000).

## **5. DIAGNÓSTICO**

La heterogeneidad clínica y semiológica, así como la ausencia de cuadros patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, incentivó la elaboración de unos criterios útiles para la clasificación de los pacientes. Ello motivó a la American Rheumatism Association (ARA) a elaborar en 1982 unos criterios que supusieron un gran avance en la sensibilidad y especificidad diagnóstica del LES (Tan y cols., 1982). Tales criterios han sido revisados, posteriormente, incluyendo:

**Tabla 1: Criterios de la ACR de 1982 revisados en 1997 (Hochberg) para la clasificación del LES**

<b>CRITERIO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>Eritema malar</b>	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares
<b>Lupus discoide</b>	Lesiones cutáneas eritematosas, con cambios en la pigmentación y cicatrices residuales
<b>Fotosensibilidad</b>	Rash causado por la exposición a la luz ultravioleta
<b>Úlceras orales</b>	Úlceras en cavidad oral o nasofaríngeas observadas por el médico
<b>Artritis</b>	No erosiva, con afectación de al menos 2 articulaciones periféricas, con hipersensibilidad, edema o derrame
<b>Serositis</b>	Pleuritis o pericarditis demostradas por ECG, roce o signos de derrame
<b>Alteración renal</b>	Proteinuria > 0,5 g/d o (+++) o cilindros celulares o hemáticos
<b>Alteración neurológica</b>	Convulsiones o psicosis no debidas a otra causa
<b>Alteración hematológica</b>	Anemia hemolítica o leucopenia <4000/mL o linfopenia >1500/mL o trombopenia <1000.000/mL confirmadas en 2 ocasiones y no debidas a otra causa
<b>Alteraciones inmunológicas</b>	Presencia de anticuerpos antiADNds, antiSm y/o anticuerpos antifosfolípido (AL y ACA)
<b>Anticuerpos antinucleares ANA</b>	Título elevado de ANAs por inmunofluorescencia indirecta o análisis similar, en algún momento de la evolución, no debido a fármacos

Aunque el LES se diagnostica en función a una serie de criterios, no se debe perder de vista la globalidad del enfermo, así como que el hecho de no cumplir los criterios mínimos (4) no debe excluir al paciente de consideración y tratamiento. Por ello, se creó la entidad de Lupus-like, para aquellos casos en los cuales no se cumplen los criterios mínimos, sin que por ello dejede considerarse lupus.

Junto a todo ello, se ha de considerar el diagnóstico diferencial de la enfermedad, debiéndose diferenciar de otras enfermedades reumáticas, hematológicas, infecciosas, neurológicas, psiquiátricas, tumores, y otras, como sarcoidosis, porfirio, enfermedad del suero o reacción alérgica medicamentosa.

Como se ha indicado en anteriores ocasiones, el diagnóstico del LES se hace difícil, además de por las razones indicadas, por otras razones, como son algunas formas de inicio monosintomáticas (p.e. afección neurológica), formas clínicas indiferenciadas (p.e. cuadros cutáneo-articulares enmascarados durante años), la presencia de subgrupos con presentación clínica inhabitual (p.e. después de la menopausia y en la infancia, con sintomática menos florida y más grave respectivamente), y por último, la interpretación difícil de algunas manifestaciones clínicas (p.e. el eritema “en vespertilio”, afección neurológica y psiquiátrica, y la afección renal).

Por último cabe destacar que la introducción reciente de nuevos métodos de diagnóstico inmunológico (anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, fracciones del complemento, etc.) ha permitido el reconocimiento de formas leves de la enfermedad, así como el de sus brotes y pautas terapéuticas disminuyendo de forma considerable los índices de mortalidad atribuidos al lupus.

## **6. SUBGRUPOS CLÍNICOS DEL LES**

El hecho de que la enfermedad constituya un síndrome, así como la heterogeneidad que la caracteriza hace necesaria una distinción de grupos en función a las diferentes características clínicas e inmunológicas (Miret, Espinosa, Cervera, y Font, 1998).

### ***6.1. Síndrome lúpico inducido por sustancias***

Algunos fármacos pueden inducir un síndrome clínico similar al LES, con características clínicas parecidas, aunque el perfil de anticuerpos es distinto.

### ***6.2. Lupus neonatal***

Consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos, se caracteriza por la aparición de diversas alteraciones cutáneas, hematológicas y visceromegalias, no resultando afectado el riñón, ni el sistema nervioso central. Suele desaparecer a los 6-8 meses de edad, aunque existe una mayor incidencia de LES en estos pacientes cuando son adultos.

### ***6.3. LES de inicio en la infancia***

Aproximadamente el 8% de pacientes inician su enfermedad antes de los 14 años, poseyendo este grupo distinciones en el sentido de que la proporción hombres/mujeres no es tan pronunciada, (7/1). La aparición es más grave, sobretodo neuropatía, enfermedad neurológica, trombocitopenia y anemia hemolítica, con el consecuente retardo de diagnóstico, por no presentarse con los síntomas habituales (eritema y artritis).

#### **6.4. LES de inicio tardío**

Aproximadamente el 10-15% de pacientes inician la enfermedad tras los 50-60 años, poseyendo también características especiales, como la proporción hombres/mujeres (5/1), menor incidencia de las manifestaciones típicas, pero mayor síndrome seco y miositis, y menor importancia de las manifestaciones serológicas, frecuencia de hipocomplementemia, y la elevación de los anticuerpos anti-DNA.

#### **6.5. LES en el varón**

Existen pequeñas diferencias con respecto al sexo femenino, como mayor incidencia de serositis (pleuritis y pericarditis) como manifestación inicial, y en la evolución es menos frecuente la artritis y manifestaciones cutáneas en el varón.

#### **6.6. LES sin anticuerpos antinucleares**

El 5% de pacientes lúpicos no presentan anticuerpos en ningún momento de la enfermedad, presentando además más frecuentemente lesiones cutáneas discordes o de lupus eritematoso cutáneo subagudo y fenómenos trombóticos.

#### **6.7. LES con anticuerpos antifosfolípidos**

Son aproximadamente el 10-20% de pacientes LES y se caracteriza por presentar trombosis venosas y arteriales múltiples, abortos y muertes fetales de repetición y trombocitopenia. Ocasionalmente, también lesiones valvulares cardíacas, livedo reticularis, corea y anemia hemolítica. La coexistencia de anticuerpos antifosfolípidos y las manifestaciones descritas recibe el nombre de Síndrome Antifosfolípido.

### **6.8. Síndrome similar al lupus (*lupus-like syndrome*) o probable LES**

Recoge a aquellos pacientes que no reuniendo los cuatro criterios de la ARA para la clasificación de esta enfermedad, presentan manifestaciones habituales del LES, como artritis no erosiva, linfopenia o anticuerpos antinucleares.

### **6.9. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)**

La manifestación más importante es la aparición de lesiones cutáneas floridas, característicamente fotosensibles y con un borde serpiginoso característico, pudiendo incluir otras manifestaciones sistémicas, como síndrome de Sjögren, pericarditis, artritis y en ocasiones la aparición de bloqueo cardíaco congénito en los recién nacidos de estas pacientes, desarrollando el 50% de estos pacientes un LES definido.



**Fig. 5: Lupus eritematoso cutáneo subagudo**

## **7. TRATAMIENTO**

Por las propias características de la enfermedad, el tratamiento al igual que el diagnóstico se hace difícil. No existe un tratamiento específico, ni una guía terapéutica, ni un protocolo a seguir sistemáticamente, aunque el pronóstico ha mejorado en los últimos años ya que en general se diagnostica y trata mejor.

Se ha de tener en cuenta que el LES cursa de forma variada, sus manifestaciones clínicas y su gravedad dependen del órgano afectado y de la intensidad de la afección, y además los fármacos que se emplean no carecen de efectos secundarios. Junto a esto, existen pacientes que presentan remisiones espontáneas y otros cuya enfermedad muestra un curso tan benigno que no requiere tratamiento.

Teniendo en cuenta todo esto, antes de formularse un plan terapéutico debe procederse a una valoración del tipo y la gravedad de los sistemas afectados, de la actividad de la enfermedad y de la monitorización de las respuestas al tratamiento.

Si bien existen diversas escalas que cuantifican la actividad del LES (SLEDAI/SLEDAI-2k, ECLAM, LAI, SIS, SLAM, BILAG), en la práctica clínica diaria es la valoración global del médico la que establece la situación clínica de la enfermedad (Sociedad Española de Medicina Interna, 2011). Asimismo, actualmente se está proponiendo el estudio de otros biomarcadores (anticuerpos ds-DNA, anti-nucleosomas y anti-C1q) para detectar actividad de la enfermedad renal o extrarrenal en el LES, de este modo, se podría intervenir y controlar tempranamente los brotes de la enfermedad sin verse gravemente afectada la función renal (Mok, Ho, Leung, y Wong, 2010). Se debe considerar brote lúpico a un aumento de la actividad de la enfermedad, medible, en uno o más órganos, incluyendo síntomas, signos clínicos y/o determinaciones de laboratorio de nueva aparición o empeoramiento respecto a previas, y que valoradas en su conjunto hagan considerar cambios en el tratamiento (Sociedad Española de Medicina Interna, 2011).

La valoración del daño, no reversible con el tratamiento se realiza mediante el índice de daño SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology).

El objetivo del tratamiento, cuando sea necesario, es conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita continuar con su vida cotidiana (Jiménez-Alonso, 1997) con la menor dosis de fármaco posible. Por ello, no se debe perseguir la normalización de los parámetros analíticos, pues éstos pueden persistir alterados de forma indefinida, incluso durante las fases de remisión.

Es necesario antes de iniciar cualquier terapéutica, explicar al paciente y a su familia de forma asequible la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad, con el fin de eliminar conceptos erróneos y conseguir una buena motivación y colaboración del paciente en el tratamiento y control posterior.

En cualquier brote, son medidas imprescindibles el reposo, guardar las horas de sueño, y evitar situaciones que produzcan fatiga física y psíquica, pero una vez superado, el paciente debe seguir con su vida cotidiana, incluso realizando ejercicio moderado. Asimismo, deben evitarse las exposiciones al sol y no prescribirse fármacos con capacidad para desencadenar nuevos brotes, como los anticonceptivos.

Por último, hay que prestar una adecuada atención a las situaciones que puedan reactivar la enfermedad, como el embarazo, las infecciones, abortos o intervenciones quirúrgicas.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los medicamentos más utilizados tradicionalmente son los antiinflamatorios no esteroideos, los antipalúdicos, los corticoides y diversos citostáticos, como la ciclofosfamida y la azatioprina (Taylor y McMurray, 2011), aunque nuevas terapias farmacológicas están siendo probadas actualmente en el tratamiento del LES (Yildirim-Toruner y Diamond, 2011). Los fármacos esenciales son los antipalúdicos, corticoides e inmunosupresores que, en gran medida, han contribuido al mejor pronóstico de la enfermedad (Benedek, 1998).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se usan ampliamente por sus efectos antitérmicos, analgésicos y antiinflamatorios, así como para la fatiga y los casos de serositis.

Los antipalúdicos (cloroquina, hidroxicloroquina) son útiles para el tratamiento de manifestaciones cutáneas y articulares, o como tratamiento de soporte a fin de disminuir las dosis de corticoides. Siguen siendo las drogas más comúnmente ensayadas en la terapia del lupus, dada su eficacia en las manifestaciones leves o moderadas de la enfermedad, si bien se desconoce aún su mecanismo de acción (Petri, Lakatta, Magder, y Goldman, 1994).

Los corticoides (principalmente los de vida media intermedia, como la prednisona, prednisolona o deflazacort) son el tratamiento de elección en aquellos pacientes que no responden a los AINEs, y aquellos con manifestaciones graves de la enfermedad, como la neuropatía, alteración del SNC, anemia hemolítica, trombopenia marcada, miocarditis, intensa afectación del estado general o vasculitis. Aunque su beneficio es indiscutible en el LES, los múltiples efectos indeseables obligan a buscar siempre la dosis mínima o formas de administración alternativas, como los bolos endovenosos o la asociación con inmunosupresores. A pesar de que los glucocorticoides son la droga de primera elección en numerosos pacientes LES, hay resistencias en determinados casos (Seki y cols., 1998).

Los inmunosupresores, básicamente la ciclofosfamida y azatioprina, son los más usados. Esta última posee un efecto inmunosupresor menor y sus efectos beneficiosos aparecen más tarde, pero se tolera mejor, su toxicidad es menor y se puede administrar durante el embarazo. Se utiliza en pacientes con neuropatía proliferativa difusa y en pacientes en que no se controla la actividad de la enfermedad con corticoides, o en

aquellos que deba reducirse la dosis de estos. En cuanto a la ciclosporina tiene un uso muy importante en caso de nefritis lúpica, y en enfermos graves refractarios a otras modalidades terapéuticas. Por último, el metotrexato se utiliza en casos de afectación moderada agresiva, destacando su eficacia en el control de manifestaciones cutáneas y articulares (Gansauge, Breitbart, Rinaldi, y Schwartz-Eywill, 1997).

A pesar de todo esto, el tratamiento del LES no es siempre eficaz y se acompaña de importantes efectos secundarios. Por ello, se continúa investigando este fin con otros tratamientos como la irradiación linfocitaria total, dosis altas de gammaglobulinas por vía intravenosa, ciclosporina, metotrexato, y más recientemente, anticuerpos monoclonales contra subpoblaciones linfocitarias y autotrasplante de médula, aunque todos ellos son tratamientos experimentales que deben utilizarse en protocolos de investigación. La terapia génica parece tener un futuro prometedor en diversas afecciones sistémicas, aunque los resultados de trasplantes de células madre no se pueden considerar definitivos, ya que son muy pocos los pacientes y corto el seguimiento, si bien podría ser un tratamiento de elección en ciertas enfermedades autoinmunes (Sherer y Shoenfeld, 1998).

## **8. PRONÓSTICO**

Una vez más, la propia caracterología de la enfermedad determina el pronóstico, al igual que el diagnóstico y el tratamiento, pudiendo constituir desde un trastorno relativamente benigno, hasta seguir un curso fulminante que lleve a la muerte en pocos meses. En el pronóstico influyen numerosas variables y circunstancias clínicas, manejo en centros especializados, sexo, raza, edad de aparición, etc. (Camerún, 1999)

La supervivencia de los pacientes ha mejorado considerablemente en los últimos años, pasando de menos del 50% de supervivencia a los cinco años del diagnóstico en la década de los cincuenta, hasta alcanzar casi el 90% a los diez años. Esto se debe a la precocidad del diagnóstico, y a la mejora del tratamiento, con el manejo más correcto de corticoides e inmunosupresores, las infecciones intercurrentes, así como mayor disponibilidad de diálisis y trasplantes renales. En los últimos años, se está apostando por la prevención de la aparición del LES en personas vulnerables, a través de la intervención sobre los factores de riesgo (exposición a luz solar, consumo de tabaco, etc.), además, con el fin de prevenir manifestaciones clínicas graves en el LES moderado, se intenta identificar tempranamente los factores de riesgo del curso de la enfermedad que funcionan como desencadenantes de la gravedad del LES (Doria y cols., 2008).

Las principales causas de morbilidad y mortalidad son las infecciones, neuropatía y las complicaciones arterioscleróticas tardías debidas a la corticoterapia (Jiménez-Alonso y López-Gómez, 1991).

Actualmente existe un acuerdo generalizado en considerar que la insuficiencia renal terminal y los procesos infecciosos son la clave del pronóstico.

## **Capítulo 2**

### **Efectos del estrés psicológico en el LES**

En las últimas décadas ha surgido en la literatura científica gran interés por la relación entre estrés psicológico y lupus eritematoso sistémico. Cada vez más estudios se dirigen a conocer los efectos del estrés sobre esta enfermedad, identificándolo como exacerbador de los síntomas lúpicos, como factor desencadenante de brotes, e incluso como el responsable de la aparición de la enfermedad en sí misma. Dos vertientes explicativas sobre los mecanismos neurales, hormonales o inmunológicos del estrés han surgido en torno al efecto negativo de éste en los pacientes LES. Por un lado, el empeoramiento de los síntomas en el LES se atribuye a un fallo en el sistema glucocorticoideo, lo cual tiene importantes consecuencias en el enfrentamiento con el estresor. Por otro lado, se ha dado importancia al papel de la prolactina en la respuesta de estos pacientes ante el estrés. Esta situación hace necesaria la ampliación de la investigación, implementando diseños que estudien con mayor profundidad los mecanismos explicativos de la respuesta al estrés. De este modo, poder confirmar los procesos subyacentes a la activación ante una situación estresante en estos pacientes, implicaría poder llevar a cabo un abordaje más adecuado de la enfermedad, no sólo a nivel clínico sino también a nivel psicológico.

## **1. EFECTOS DEL ESTRÉS EN EL LES**

En las décadas de los 60 y 70, se realizaron diversas investigaciones orientadas a demostrar con datos empíricos el papel desencadenante del estrés en el lupus (Blumenfield, 1978; Otto y Mackay, 1967), relación que se estaba observando en el seguimiento clínico de los pacientes LES. En estos estudios se encontró un alto porcentaje de pacientes que estaban de acuerdo en que el estrés había sido el factor desencadenante de la enfermedad, aunque tales estudios fueron criticados por usar una metodología de carácter retrospectivo.

Por otro lado, diferentes investigaciones se dirigieron a estudiar el papel modulador del estrés psicológico en el LES, aunque con escaso control metodológico (Dubois, 1976; Grade y Zegans, 1986; Hall y cols., 1981), lo que dio lugar al surgimiento de estudios controlados que explicasen de manera más fiable la relación existente entre el estrés y el LES. En primer lugar, Wekking y cols. (1991), realizaron un estudio longitudinal, evaluando el estatus físico y psicológico de pacientes con LES y con artritis reumatoide durante 54 semanas, encontrando una relación positiva entre el número de estresores cotidianos y los niveles de creatinina y anticuerpos anti-DNA, es decir, a mayor número e intensidad de estrés cotidiano, peor era el estatus físico y psicológico de los pacientes con LES, siendo tal relación mayor en pacientes LES que en pacientes con artritis reumatoide. Estos resultados están en la línea de los hallazgos de Adams y cols. (1994), quienes tras evaluar durante 56 días consecutivos los eventos vitales mayores, el estrés cotidiano, la depresión, la ansiedad, la ira y el posible empeoramiento de los síntomas percibidos del LES en 41 pacientes, encontraron una correlación positiva entre estrés cotidiano y el empeoramiento de los síntomas del LES un día después del estrés, en el 20% de los pacientes estudiados. Asimismo, también

concluyeron que la depresión, ansiedad y la ira podrían exacerbar la sintomatología autoinformada de los pacientes con LES.

La inclusión de medidas biológicas de actividad del LES en la investigación de los efectos del estrés en lupus fue llevado a cabo por Schubert y cols. (1999), en un estudio de caso único, con un periodo de evaluación de 63 días, se recogían diariamente tanto las concentraciones de neopterin (parámetro inmunológico relacionado con la actividad lúpica en pacientes con LES) en orina, como los niveles de estrés cotidiano de la paciente. A través de análisis estadísticos de series temporales y el modelo ARIMA de los datos, se halló que los eventos moderadamente estresantes incrementaban la concentración de neopterin aproximadamente un día después, y que los estresores altamente emocionales y con implicaciones interpersonales producían un mayor aumento en neopterin que otros estresores. Para verificar y ampliar los hallazgos, estos autores realizaron otro estudio en el que valoraron diariamente (cada 12 horas) los niveles de estrés, cortisol y neopterin en otra paciente LES durante 56 días, encontrando que cuando la paciente anticipaba un estresor moderado el cortisol incrementaba 24 horas antes del incidente y disminuía 12 horas después de éste. Sin embargo, si el estresor no era anticipado, el cortisol aumentaba en las 24 horas siguientes al incidente y disminuía 36 horas después. En cuanto al neopterin, éste disminuía en las 36 horas siguientes al estresor y aumentaba en las 60 horas posteriores, demostrando la modulación del sistema inmune por eventos estresantes en las 24-36 horas posteriores (Schubert y cols., 2003).

Por otro lado, Da Costa y cols. (1999), realizaron un estudio prospectivo de 8 meses de duración con el mismo objetivo, es decir, relacionar los eventos vitales mayores y el estrés cotidiano con la capacidad funcional de los pacientes LES. Los

resultados señalaban a los eventos vitales estresantes como los más relacionados con la incapacidad funcional de los pacientes, al contrario de lo obtenido los estudios anteriormente descrito. Estos resultados contradictorios pueden deberse al hecho de que el estrés cotidiano no fue evaluado periódicamente, sino únicamente en dos ocasiones, una al inicio del estudio y otra a los 8 meses, por lo que no se observan realmente las fluctuaciones debidas al estrés en la enfermedad.

Posteriormente, el estudio de la relación estrés y LES se centró en la importancia del estrés en los brotes lúpicos. En esta línea, Pawlack y cols. (2003) evaluaron durante seis meses el estrés cotidiano y parámetros de actividad de la enfermedad clínicos y de laboratorio, mostrando un aumento de brotes en pacientes que presentaban mayor conflicto en sus relaciones sociales así como más obligaciones sociales, sin embargo, estos autores no establecieron si la relación entre estrés cotidiano y brotes era de causa o de efecto.

Por otro lado, para determinar qué tipo de estresores eran los que tenían mayor impacto en el LES, Peralta-Ramírez y cols. (2004), evaluaron tanto los eventos vitales estresantes como el estrés cotidiano, siendo este último y la sintomatología lúpica percibida por los pacientes medidos diariamente durante 6 meses. Los resultados mostraron que el estrés cotidiano empeoraba la sintomatología del lupus en el 70,1% de los pacientes, de estos pacientes el 53,4% empeoraba a causa del estrés del mismo día y el 20,7% por el estrés del día anterior. Sin embargo, no se encontró relación entre brotes lúpicos y eventos vitales estresantes.

Posteriormente, Birmingham y cols. (2006) llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la relación entre estrés auto-percibido, variabilidad del estrés auto-percibido y el polimorfismo A-1019G del gen receptor de serotonina 1A (5-HT<sub>1A</sub>),

como factores de riesgo de brotes lúpicos. Para ello, evaluaron a 77 pacientes LES cada 2 meses durante el periodo de un año y medio, midiendo el alelo 5-HT<sub>1A</sub>-1019G a través de métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa. Los resultados mostraron que la fluctuación en los niveles de estrés auto-percibido era un factor de riesgo para el inicio de brotes en los pacientes LES con predominancia de manifestaciones renales y los que tenían el gen de susceptibilidad al estrés. Asimismo, los autores sugirieron que los pacientes con bajos niveles de estrés personal pero con picos repetidos de estrés, eran más propensos a tener brotes lúpicos que aquellos pacientes que generalmente presentaban mayores niveles de estrés. En un estudio de Peralta-Ramirez y cols. (2009), se mostró que el estrés cotidiano que provocaba empeoramiento de la sintomatología lúpica el día posterior al estresor (lag=1), eran de naturaleza interpersonal o relacionada con el trabajo, mientras que los estresores relacionados con la enfermedad en sí misma, provocaban el agravamiento de los síntomas en el mismo día del evento estresante (lag=0).

En definitiva, estos estudios han demostrado la conexión entre estrés y LES, donde el estrés ejerce un papel exacerbador de la sintomatología lúpica, destacando el estrés cotidiano frente a los eventos vitales estresantes, como factor de riesgo de empeoramiento del curso de la enfermedad. Una vez mostrada dicha relación el siguiente paso es profundizar más en los posibles mecanismos subyacentes a la respuesta al estrés de los pacientes LES.

## **2. EJES DE RESPUESTA AL ESTRÉS Y LES**

### **2.1. Activación de los ejes implicados en la respuesta al estrés:**

Una adecuada respuesta al estrés conlleva la activación coordinada de dos ejes principales: el eje simpático adreno-medular y el eje hipotalámico-hipofisario adrenal. El primero en activarse ante una situación estresante es el eje simpático adreno-medular, el cual pone en marcha la respuesta al estrés mediante la secreción de adrenalina y noradrenalina. La adrenalina es secretada y liberada en sangre por las glándulas suprarrenales, quienes reciben orden desde el hipotálamo, cuando éste ha detectado una situación como estresante o amenazante para el individuo. Esta hormona va a responder a las necesidades energéticas inmediatas (Sapolsky, 2008) provocando la liberación de la glucosa de las reservas que se encuentran en el hígado. Por otro lado, la noradrenalina y la dopamina cerebrales dirigen la intervención de las diferentes partes del cerebro y regularizan probablemente nuestra conducta afectiva y emocional (sistema límbico), nuestro grado de vigilancia y la zona encargada de operaciones complejas. Por su parte, las catecolaminas periféricas producen efectos cardiovasculares, metabólicos, sobre la coagulación, sobre los órganos digestivos, riñón, ojo, piel y aparato genital. Además se incrementa la estimulación de los músculos esqueléticos (los cuales nos ponen en marcha para la acción), aumenta la liberación de ácidos grasos libres, y aumentamos la liberación de opiáceos endógenos (endorfinas y encefalinas) que sirven para anular la percepción del dolor, entre otras cosas. Todos estos sistemas son sobreactivados, sin embargo, también se va a producir una disminución de importantes funciones como pueden ser la disminución del riego sanguíneo en la piel, y de la secreción de hormonas

sexuales entre otros. Esta activación fisiológica, va a permitir que nuestro organismo se ponga “en marcha para la acción”, ya sea para huir del estresor o para hacerle frente.

Si el evento estresante es mantenido en el tiempo, se produce la respuesta del segundo eje, el eje hipotalámico-hipofisario adrenal (HHA), a través de la liberación de glucocorticoides. Ante la percepción del estresor, el hipotálamo segrega el factor liberador de corticotropina (CRH), que activa la pituitaria para la liberación de la hormona ACTH (adrenocorticotropina). Una vez liberada la ACTH en sangre, ésta llega a las glándulas suprarrenales y, en poco tiempo, activa la liberación de los glucocorticoides, cuya duración va desde minutos a horas, los cuales mantienen la respuesta del organismo iniciada por el eje simpático adreno-medular. El cortisol y su derivado, la cortisona, son los elementos principales del disparo hipotalámico-hipofisario-adrenal, y aunque ante todo son hormonas antiinflamatorias, también elevan el índice de azúcar en sangre favoreciendo su síntesis en el hígado, y contribuyendo así a reconstruir las reservas hepáticas de azúcar que han sido utilizadas en la reacción de estrés bajo el efecto de la adrenalina. El cortisol debilita las defensas inmunitarias del organismo destruyendo los tejidos linfoides indispensables en la lucha contra los agentes patógenos.

Ambos ejes están relacionados directamente con el funcionamiento del sistema inmune, por lo que la disfunción en uno de ellos daría la consecuente alteración del sistema inmune (Eskandari y cols., 2003). En base a esto se ha establecido la hipótesis de que el efecto del estrés en las enfermedades autoinmunes se debe a una inadecuada activación de los ejes ante un evento estresante. Diferentes estudios han investigado cómo se desarrolla la respuesta de éstos ejes ante diversos tipos de estresores en pacientes LES.

## **2.2. Mecanismos implicados en la respuesta al estrés en pacientes con LES**

Varios estresores han sido utilizados para medir la actividad de los diferentes ejes de respuesta al estrés: sistema nervioso autónomo (SNA), eje HHA y sistema inmune. Los más utilizados en el estudio de las enfermedades autoinmunes inflamatorias son los estresores físicos (tests de función autonómica o ejercicio), fisiológicos (inyección de la CRH o noradrenalina, tests de tolerancia a la insulina, y tests de supresión de dexametasona) y psicológicos (tests cognitivos y tareas de hablar en público). A continuación se expondrán los principales estudios que evalúan los diferentes ejes de respuesta al estrés en pacientes LES a través de distintos estresores.

### **2.2.1. Respuesta al estrés del sistema nervioso autónomo en pacientes LES.**

Uno de los primeros estudios realizados para determinar los niveles de activación autonómica ante una situación estresante fue el de Hinrichsen y cols. (1992). Expusieron a 14 pacientes LES, 10 pacientes en tratamiento con prednisona y 14 pacientes sanos a un estresor cognitivo (batería de test neuropsicológicos estresantes) de 2 horas de duración. Los resultados mostraron que la activación autonómica de los pacientes LES fue mayor, obteniendo mayores niveles de catecolaminas en comparación con los pacientes en tratamiento glucocorticoideo y las personas sanas, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas. Por otro lado, los pacientes con LES presentaron la menor respuesta inmunológica (leucocitos, linfocitos y células Natural Killers -NK-) en comparación a los pacientes con tratamiento glucocorticoideo y las personas sanas. Una crítica a este estudio se dirige al tamaño muestral, pues éste era pequeño, lo que reduce la precisión de los análisis estadísticos, y lo que podría

explicar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en actividad autonómica.

Por otro lado, Pawlack y cols. (1999) fueron los primeros en utilizar un estresor psicosocial en la evaluación de la activación del SNA y el sistema inmune en pacientes LES. Estos autores evaluaron 15 pacientes LES y 15 personas sanas antes, durante y después de una tarea de hablar en público. Sus resultados mostraron que ambos grupos presentaban la misma respuesta cardiovascular, aunque el grupo LES mostró niveles de noradrenalina inferiores a los de los controles sanos. Sin embargo, Glück y cols. (2000) evaluaron la actividad autonómica frente a un estresor fisiológico (test de CRH), en 12 pacientes LES, 12 personas con prednisona administrada y 12 personas sanas, encontrando un incremento en frecuencia cardíaca y presión diastólica y sistólica en pacientes con LES en comparación con personas sanas, mientras que la latencia temporal de la respuesta pupilar fue más prolongada en estos pacientes. Estos autores concluyeron que la sobreactivación simpática experimentada por los pacientes LES ante el estresor puede producir un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

En un estudio posterior, Hogart y cols. (2002) evaluaron la respuesta del sistema nervioso autónomo de 23 pacientes LES y 23 personas sanas ante diferentes estresores: cognitivo, de ejercicio y térmico (frío). Estos autores encontraron un aumento para la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en ambos grupos, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Cuando el estresor utilizado fue térmico, la frecuencia cardíaca fue significativamente menor en los pacientes LES. Asimismo, niveles significativamente inferiores se obtuvieron en el grupo LES en adrenalina y noradrenalina en plasma. Resultados similares fueron obtenidos por Shalimar y cols. (2006), donde tras un estresor sensorial (frío) tampoco se obtuvieron diferencias

significativas entre el grupo LES (N=51) y el grupo de personas sanas (N=30) en relación a la presión sanguínea sistólica y diastólica, aunque se produjo un aumento de éstas en ambos grupos. Por tanto, estos resultados van en la línea a los obtenidos anteriormente por Pawlack y cols. (1999), ya que a pesar de la utilización de diferentes estresores, muestran que los pacientes con LES presentaban un incremento en la respuesta autonómica (frecuencia cardíaca, presión sanguínea), aunque los niveles de catecolaminas obtenidos tras el estresor fueron diferentes a lo largo de los estudios. Sin embargo, este incremento de la actividad autonómica, fue similar al de los grupos de personas sanas.

Finalmente, Härle y cols. (2006) encontraron en dos muestras diferentes de enfermos autoinmunes un desacoplamiento de los ejes de respuesta implicados en la respuesta al estrés: SNA y eje HHA. En su estudio, evaluaron a 159 personas (32 pacientes LES, 62 pacientes con artritis reumatoide y 65 personas sanas), encontrando que había un incremento en el flujo simpático medido por neuropéptido Y, y un descenso en el tono del eje HHA en ambos grupos de pacientes. Los niveles inferiores de cortisol en relación a los neurotransmisores del sistema nervioso simpático podrían ser pro-inflamatorios, ya que no se produjo el acoplamiento cooperativo y anti-inflamatorio de los dos ejes de respuesta endógenos.

### **2.2.2. Respuesta al estrés del eje hipotalámico-hipofisario adrenal en pacientes LES.**

La alteración del eje HHA en pacientes con LES ha sido ampliamente estudiada en la literatura científica a través de diferentes métodos (inyecciones de hormonas, estresores sensoriales, cognitivos o psicosociales). A pesar de que existen estudios que

han encontrado una función del eje HHA no alterada durante el inicio del LES (Koller y cols., 2004), existen diferentes estudios que muestran lo contrario en pacientes con LES con tiempo de evolución, los cuales se presentarán más adelante. La función del eje HHA ha sido estudiada recientemente por Van der Goes y cols. (2011), en 21 mujeres con LES, 16 mujeres con Síndrome de Sjögren y 30 mujeres sanas, con niveles altos ( $>20$  mm/h) y bajos ( $\leq 20$  mm/h) de velocidad de sedimentación globular. Utilizaron como medida los niveles de cortisol diurno tomados en 9 momentos temporales durante dos días consecutivos. Los resultados mostraron que los pacientes con SLE y Síndrome de Sjögren que tenían niveles menores de velocidad de sedimentación globular presentaban niveles inferiores de cortisol al despertar. Los autores sugieren que esta diferencia en los niveles de cortisol diurno, muestra la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos sobre la actividad del eje HHA durante el día y la noche en pacientes con LES y Síndrome de Sjögren.

Por otro lado, al igual que en el apartado anterior, también se han llevado a cabo estudios que pretenden hallar una actividad alterada del eje HHA ante situaciones estresantes. Por un lado, en el estudio de Hinrichsen y cols. (1992) citado anteriormente, se tomaron medidas de cortisol después de la presentación de un estresor cognitivo. Los resultados mostraron que los niveles de cortisol posteriores al estresor fueron inferiores en los pacientes LES y en los pacientes con tratamiento con glucocorticoides en comparación con las personas sanas, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, esto puede deberse al hecho de que ya antes del estresor, los niveles basales del grupo con LES eran significativamente inferiores, y así se mantuvieron hasta después de la situación estresante. En otro estudio, que incluía un estresor fisiológico (test de CRH), Zietz y cols. (2000) encontraron una función alterada

del eje HHA en el grupo de pacientes con LES (N=12) en comparación con el grupo de personas sanas en tratamiento con prednisona (N=12) y personas sanas sin tratamiento alguno (N=12). Niveles inferiores de androstenediona, cortisol, y dehidroepiandrosterona se encontraron en pacientes LES, sin que esto ocurriera en personas sanas con tratamiento a corto plazo de prednisona.

Por último, el estudio de Pool y cols. (2004) pretendió encontrar alteraciones en los niveles de cortisol, prolactina y células T (CD4 y CD8) tras un estresor de ejercicio exhaustivo controlado, en pacientes con LES (n=6) y artritis reumatoide (n=7) en comparación con personas sanas (n=10). Los resultados mostraron un descenso significativo en los niveles de cortisol durante y después del ejercicio en ambos grupos de pacientes. Un descenso de células T CD4 fue observado en ambos pacientes durante el ejercicio, aunque el grupo de LES también presentó un aumento tras el ejercicio. Por último, un descenso de células T CD8 fue encontrado en pacientes LES tras el ejercicio.

Este conjunto de resultados muestran que en el enfrentamiento ante un estresor, ya sea físico, fisiológico o psicológico, el eje HHA se encuentra alterado en los pacientes con LES.

### **2.2.3. Respuesta al estrés del sistema inmune en pacientes LES.**

La evaluación del sistema inmune ante un evento estresante ha sido realizada en la mayoría de los estudios junto con la medida de uno o ambos ejes de respuesta al estrés expuestos anteriormente, ya que una interrelación ha sido atribuida en el funcionamiento de estos ejes. A continuación vamos a describir los principales estudios que relacionan la actividad de los ejes con la función inmune en pacientes con lupus.

En primer lugar, Zietz y cols. (2000), citados anteriormente, encontraron una respuesta inmune disminuida (descenso de IL-6 y factor de necrosis tumoral) en pacientes LES en comparación con personas sanas con prednisona administrada y personas sanas sin tratamiento, tras la administración de un test de CHR. Esto también fue encontrado por Pawlack y cols. (1999) en pacientes con LES pero, en esta ocasión, ante un estresor psicosocial. En concreto, sus resultados mostraron que el grupo con LES obtuvo unos niveles inferiores de CD4, CD8 y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral) en comparación con personas sanas, aunque no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, el grupo de personas sanas mostró mayores niveles de  $\beta$ -adrenoreceptores no encontrándose esos valores en el grupo de personas con LES. Debido a estos resultados, los autores sugirieron que los pacientes LES tienen una alteración en la regulación simpática que afecta a la función celular inmune, especialmente a nivel de los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos. Además, ha de tenerse en cuenta la importancia del decremento en el nivel de TNF- $\alpha$  en comparación con personas sanas, debido a la gran implicación de éste en la regulación inflamatoria. Asimismo, el estudio de Jacobs y cols. (2001) se llevó a cabo con el objetivo de estudiar la respuesta inmune ante un estresor psicosocial de hablar en público como el utilizado en el estudio de Pawlack y cols. (1999), pero incluyendo un nuevo grupo de comparación: pacientes con artritis reumatoide. Los autores encontraron una respuesta inmune diferente en los pacientes LES, observando un descenso significativo en leucocitos y células NK, un incremento significativo en la producción de IL-4 en el momento del estresor, cambio que no se produjo en los pacientes con artritis reumatoide ni en las personas sanas. Además, un descenso en IL-10 fue observado en ambos grupos de pacientes. Por tanto, los autores sugieren que los pacientes con este tipo de enfermedades presentan cambios en el patrón

de secreción de citoquinas, el cual podría ser responsable del empeoramiento de la enfermedad a causa de los efectos del estrés.

Algunos de estos estudios han sido analizados en la reciente revisión de Brower y cols. (2010), quienes tuvieron como objetivo evaluar cómo los diferentes estresores experimentales usados en laboratorio, y que intentan reproducir las situaciones de la vida real (estrés psicosocial, cognitivo, sensorial y de ejercicio físico), podrían incitar la respuesta fisiológica a tres niveles (sistema nervioso simpático, eje HHA y sistema inmune) en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias típicas, como la artritis reumatoide o el LES. Los resultados de esta revisión muestran que, tras el estresor, los pacientes con LES aumentaban su actividad autonómica (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, y niveles de noradrenalina), siendo este incremento similar al de sujetos sanos (Hinrichsen y cols., 1992; Hogarth y cols., 2002; Jacobs y cols., 2001; Pawlack y cols., 1999; Shalimar y cols., 2006). Sin embargo, la reactividad neuroendocrina del efecto del estrés en pacientes con LES no fue consistente, ya que en uno de los estudios (Pool y cols., 2004), los niveles de cortisol disminuyeron tras el estímulo estresor (ejercicio físico), mientras que no se produjeron cambios en otro de los estudios (Hinrichsen y cols., 1992) tras la presentación de un estresor cognitivo; en ambos estudios, el grupo de personas sanas, no obtuvieron cambios en respuesta neuroendocrina ante los estresores utilizados. En tercer lugar, la actividad del sistema inmune en reacción al estresor en pacientes con LES fue menor que en el grupo de controles sanos, en todos los parámetros medidos: número de leucocitos, linfocitos, células B, número total de células T, células T ayudantes, células T citotóxicas y células NK (Hinrichsen y cols., 1992; Jacobs y cols., 2001; Pawlack y cols., 1999), aunque los marcadores de inflamación mostraron que los pacientes con LES presentaban un

incremento en IL-4 en respuesta al estresor (Jacobs y cols., 2001). Por último, los estresores más frecuentemente utilizados en pacientes lúpicos fueron: el estrés sensorial (Hinrichsen y cols., 1989; Hogarth y cols., 2002; Shalimar y cols., 2006), cognitivo (Hogarth y cols., 2002; Hinrichsen y cols., 1992), psicosocial (Jacobs y cols., 2001; Pawlack y cols., 1999) y con ejercicio físico (Pool y cols., 2004). Según esta revisión, el estrés sensorial, cognitivo y psicosocial produjeron un incremento en la actividad autonómica en pacientes con artritis reumatoide y LES; provocaron cambios en las variables neuroendocrinas en pacientes con artritis reumatoide; y se observó una mayor activación del sistema inmune en ambos pacientes, especialmente cuando se usó el estrés psicosocial. Los revisores concluyen que, según los estudios realizados hasta la fecha, se hacen necesarios nuevos estudios que utilicen el estrés psicosocial, evaluando los tres niveles de respuesta fisiológica (sistema autónomo, eje HHA y sistema inmune), aumentando los momentos de evaluación, y que tengan en cuenta las diferencias en el periodo de recuperación tras el estresor, incluyendo diferentes pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y controles sanos. Por último, Brouwer y cols. (2010) recomiendan otras variables a tener en cuenta en el estudio de los efectos del estrés sobre la respuesta fisiológica de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, como son: evaluación de la amenaza por parte del individuo, malestar percibido, conducta de afrontamiento y características de personalidad. Todos los parámetros recomendados han sido considerados en nuestro estudio.

En definitiva, aunque se ha mostrado que la respuesta simpática (incremento en frecuencia cardíaca, presión sanguínea, dilatación pupilar) no presenta alteraciones marcadas en pacientes con LES, éstos presentan un nivel disminuido de cortisol, linfocitos y TNF, parámetros inmunológicos fuertemente relacionados con la

inflamación y la reparación de tejido dañado. A continuación presentamos una tabla que contiene los principales estudios desarrollados en este campo así como el estresor utilizado y los resultados más destacados (tabla 1).

**Tabla 1.** Descripción de los estudios que evalúan la respuesta al estrés en pacientes con LES.

ESTUDIO	MUESTRA	ESTRESOR	EJES DE RESPUESTA	PRINCIPALES RESULTADOS
<b>Hinrichsen y cols. (1992)</b> <i>European Journal of Clinical Investigation</i>	N=38; n=14 pacientes LES, n=10 pacientes en tratamiento con prednisona, n=14 CS	EC (batería neuropsicológica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNA (catecolaminas)</li> <li>Eje HHA (cortisol)</li> <li>Sistema inmune (leucocitos, linfocitos y células NK)</li> </ul>	Mayores niveles de catecolaminas en pacientes LES, pero no significativos estadísticamente.
<b>Pawlack y cols. (1999)</b> <i>Brain, Behavior, and Immunity</i>	N=30; n=15 pacientes LES, n=15 CS	<b>EPS (hablar en público)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNA (frecuencia cardíaca, presión sanguínea y catecolaminas)</li> <li>Sistema Inmune (leucocitos, linfocitos, células NK, <math>\beta</math>-adrenoreceptores)</li> </ul>	Respuesta cardiovascular similar en ambos grupos, aunque mayores niveles de noradrenalina en el grupo LES. Niveles inferiores de CD4, CD8 y TNF- $\alpha$ no significativos estadísticamente fueron encontrados en los pacientes LES, quienes no obtuvieron un aumento significativo en $\beta$ -adrenoreceptores, tal como se había producido en el grupo de CS.
<b>Glick y cols. (2000)</b> <i>Journal of Rheumatology</i>	N=36; n=12 pacientes LES, n=12 CS con prednisona, n=12 CS sin tratamiento.	EF (test de CRH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNA (frecuencia cardíaca, presión sanguínea y dilatación pupilar)</li> </ul>	Incremento en frecuencia cardíaca y presión diastólica y sistólica en pacientes LES, así como latencia de respuesta en la dilatación pupilar más prolongada.
<b>Zietz y cols. (2000)</b> <i>Journal of Rheumatology</i>	N=36; n=12 pacientes LES, n=12 CS con prednisona, n=12 CS sin tratamiento.	EF (test de hormona de liberación de corticotropina humana)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eje HHA (androstenediona, cortisol, y dehidroepiandrosterona)</li> <li>Sistema inmune (citoquinas y TNF).</li> </ul>	Niveles inferiores de androstenediona, cortisol, DHEA,, IL-6 y TNF se encontraron en pacientes LES.
<b>Jacobs y cols. (2001)</b> <i>Rheumatology</i>	N=16; n=7 pacientes LES, n=9 pacientes AR, n=	<b>EPS (hablar en público)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNA (catecolaminas)</li> <li>Sistema Inmune (leucocitos, linfocitos, células NK,</li> </ul>	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las catecolaminas entre grupos. Aunque sí se produjo en el grupo LES un incremento en IL-4, y

<i>(Oxford)</i>	15 CS	citoquinas)	descenso en IL-10, que no se produjo en los otros dos grupos de comparación.
<b>Hogarth y cols. (2002)</b> <i>Lupus</i>	N=66; n=23 pacientes LES, n=23 CS	EC (aritmética), EE, ES (frío) • SNA (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, catecolaminas)	Niveles significativamente inferiores de adrenalina y noradrenalina fueron encontrados para el grupo LES. La frecuencia cardíaca fue similar en ambos grupos, excepto para el estresor térmico, que produjo niveles inferiores significativamente en los pacientes LES.
<b>Köller y cols. (2004)</b> <i>Annals of the Rheumatic Disease</i>	N=20; n=11 pacientes LES de nuevo diagnóstico, n=9 CS	Sin estrés, medidas en línea base. • Eje HHA • Prolactina • Hormonas sexuales	No se encontraron diferencias en activación del eje HHA, sin embargo, mayor actividad de los ejes pituitario-gonadal y pituitario-tiroideo fue detectada en pacientes LES de nuevo diagnóstico.
<b>Pool y cols. (2004)</b> <i>Rheumatology (Oxford)</i>	N=23; n=6 pacientes LES, n=7 pacientes AR, n=10 CS	EE • Eje HHA (cortisol) • Prolactina • Sistema inmune (células T)	En ambos pacientes se observó un descenso en los niveles de cortisol durante y después del ejercicio y un descenso de células T CD4 durante el ejercicio, las cuales aumentaron en los pacientes LES tras el ejercicio. Las células T CD8 disminuyeron en los pacientes LES tras el ejercicio.
<b>Härle y cols. (2006)</b> <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>	N=159; n= 32 pacientes LES, n=62 pacientes AR, n=65 CS	Sin estrés, medidas en línea base • SNA (neuropéptido Y) • Eje HHA (cortisol)	Incremento en el flujo simpático medido por neuropéptido Y y descenso en el tono del eje HHA (niveles inferiores de cortisol) en ambos grupos de pacientes.
<b>Shalimar y cols. (2006)</b> <i>Rheumatology International</i>	N=81; n=51 pacientes LES, n=30CS	ES (frío) • SNA (presión sanguínea)	No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

---

**Van der Goes y cols. (2011)**  
*Journal of Rheumatology*

N= ; n=21 pacientes LES, n=16 pacientes SSp, n=30 CS	Sin estrés, medidas de cortisol diurno	• Eje HHA (cortisol)	Los pacientes con SLE y SSp que tenían niveles menores de velocidad de sedimentación globular presentaban niveles inferiores de cortisol al despertar
--	--	----------------------	---

---

Nota: LES=lupus eritematoso sistémico; CS: personas controles sanas; AR= artritis reumatoide; SSp= síndrome de Sjögren primario; ES=estresor sensorial; EC=estresor cognitivo; EPS=estresor psicosocial; EE=estresor de ejercicio físico controlado; CRH=hormona de liberación de corticotropina; SNA=sistema nervioso autónomo; eje HHA=eje hipotalámico-hipofisario adrenal; IL=interleuquina; células NK=células *natural killer*; DHEA= dehidroepiandrosterona

### **3. HIPÓTESIS EXPLICATIVA PARA LA INMUNOMODULACIÓN DEL ESTRÉS EN EL LES**

La relación entre estrés y autoinmunidad ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas, en base a comprobar los efectos del estrés sobre diferentes enfermedades autoinmunes, pero aun no se ha llegado a una explicación clara y bien definida de los mecanismos explicativos por los que el estrés tiene ese efecto devastador en la enfermedad autoinmune. En los apartados anteriores se han expuesto los estudios realizados sobre LES y estrés cuyo objetivo era explicar los parámetros inmunes alterados cuando los ejes simpático adreno-medular o hipotalámico-hipofisario adrenal se activan a causa del estrés inducido, ya sea fisiológica, cognitiva, sensorial o psicosocialmente.

Existen diferentes hipótesis explicativas sobre la relación entre estrés y autoinmunidad, una de ellas fue la propuesta por Wallace (1994), quien defendió que el estrés puede provocar un empeoramiento de la inflamación en las enfermedades autoinmunes a causa de la relación de los parámetros inmunológicos (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF, células T, linfocitos B y células NK) con los sistemas neurológico o endocrino (cortisol, dopamina, hormona de crecimiento,  $\beta$ -endorfina, sustancia p, etc). Este autor también apoya la idea de que la reducción crónica de CRH en pacientes autoinmunes, produce una mayor respuesta inmunológica en este tipo de enfermedades. Esta hipótesis es apoyada por los hallazgos de Härle (2006) y Jacobs y cols. (2001), siendo este último grupo el que encontró un incremento en los niveles de IL-4 en pacientes con LES tras la presentación de un estresor psicosocial. Este incremento podría causar la proliferación de células B, y por tanto, un incremento en la producción de anticuerpos y la probabilidad del inicio de brotes de la enfermedad.

Por otro lado, otra hipótesis explicativa de la relación estrés-autoinmunidad es la defendida por Wilder (1995). Este autor afirma que esta relación se da por una interacción entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune, haciendo especial énfasis en las hormonas sexuales de los pacientes con LES, debido al desequilibrio encontrado entre andrógenos y estrógenos en estos pacientes. Los estrógenos, así como el estrés crónico provocan la secreción de prolactina, la cual según este autor, es la desencadenante de brotes de la enfermedad en base al hecho de que pacientes autoinmunes embarazadas (con mayores niveles de prolactina) tienen mayor probabilidad de padecer un nuevo brote.

Otra hipótesis explicativa es la propuesta por Heim, Ehlert, y Hellhammer (2000), quienes relacionan los efectos del estrés en las enfermedades autoinmunes en base a los efectos del hipocortisolismo. Estos autores defienden la importancia de la vulnerabilidad genética, experiencias estresantes, estrategias de afrontamiento y estilos de personalidad para el desarrollo de alteraciones en la actividad neuroendocrina, como en el caso del hipocortisolismo. Según esta hipótesis, si el descenso en los niveles de cortisol persiste, la vulnerabilidad a desarrollar otras enfermedades, tales como fatiga crónica, fibromialgia, artritis reumatoide y asma, podría incrementar. Esta hipótesis es apoyada por los estudios de la actividad del eje hipotalámico-hipofisario adrenal en respuesta al estrés en pacientes con LES, expuestos en el apartado anterior, los cuales encontraron una respuesta de cortisol disminuida ante estresores físicos y psicológicos.

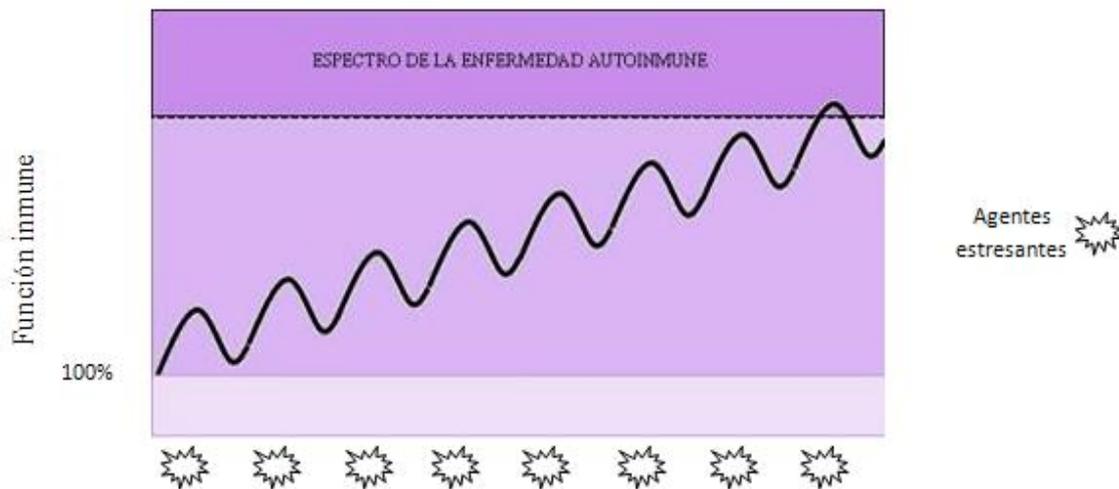
En último lugar, se ha de destacar la hipótesis del grupo de Munck (1984), quienes intentan dar respuesta a la inmunosupresión inducida por estrés, y su implicación en las enfermedades autoinmunes. A continuación, vamos a pasar a desarrollar esta última hipótesis, la cual está en consonancia con las teorías

anteriormente comentadas, pero además describe de un modo más contundente el desajuste de los ejes de activación del estrés y su relación con la autoinmunidad.

Para empezar, hay que recordar que está ampliamente demostrado que los glucocorticoides producen inmunosupresión, aunque ésta parece no tener sentido filogenéticamente hablando, ya que ante una situación de estrés o amenaza, todas nuestras defensas deberían estar activadas para hacer frente al objeto de estrés o a las consecuencias de éste sobre nuestro organismo. Sin embargo, se da el efecto contrario, ante una situación de amenaza, se observa una disminución en la función inmune. En un principio se pensó que durante la situación estresante, el organismo detiene las funciones fisiológicas a largo plazo, entre ellas el sistema inmune, para canalizar la energía hacia las necesidades inmediatas, sin embargo, encontramos que realmente durante la respuesta del organismo ante el estrés, se desmonta activamente el sistema inmune, atrofiando tejidos y destruyendo células, lo que hace necesaria otra explicación.

Munck y cols. (1984) plantean un modelo explicativo avalado por diversas investigaciones (Sapolsky, Romero, y Munck, 2000). Este modelo afirma que durante los primeros treinta minutos posteriores a la presentación del estresor, se produce un aumento inicial de la inmunidad, particularmente de la inmunidad innata. Esto permite la alta producción de células inmunes (inflamatorias) que se dirigirán hacia el sistema dañado, aunque no solo se produce este aumento en la inmunidad ante agentes físicos, también estresores psicológicos generan esta misma respuesta (Bachen y cols., 1995). Posteriormente, si el agente estresante se prolonga por más tiempo, la permanencia de los glucocorticoides y de la activación simpática comienza a tener el efecto opuesto, la supresión de la inmunidad. Gracias a esta inmunosupresión, cuando el estresor

desaparece, la inmunidad vuelve a los niveles previos ya que si el sistema inmune se encuentra activado de manera crónica (ante un estresor prolongado), éste empieza a confundir parte de uno mismo con un elemento invasor, lo que lleva a la autoinmunidad (Sapolsky, 2008).



**Ilustración 1.** Representación esquemática de cómo un estrés reiterado aumenta el riesgo de enfermedad autoinmune

De esta manera, Munck predecía que si no logramos que el sistema inmune vuelva a bajar a los niveles basales, existe un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune, afirmación que coincide con la perspectiva de Heim y cols. (2000). Esta idea se ha verificado al menos en tres ámbitos (Sapolsky y cols., 2000): 1) en ratas, cuando se realizaba el bloqueo artificial de los niveles de glucocorticoides y posteriormente se las estresaba, aumentaba el riesgo de que desarrollaran una enfermedad autoinmune; 2) en humanos, con las dos glándulas suprarrenales extirpadas a causa de un tumor, se observaba niveles de glucocorticoides reducidos a la mitad por un periodo de tiempo, en el cual había una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad autoinmune o inflamatoria; 3) en animales y humanos, que han desarrollado espontáneamente una enfermedad autoinmune, se ha detectado un fallo de su sistema

glucocorticoideo o bien niveles hormonales más bajos de lo normal o células inmunes e inflamatorias menos sensibles a los glucocorticoides.

El sistema glucocorticoideo y la respuesta al estrés influyen en los síntomas de las enfermedades autoinmunes (Stojanovich y Marisavljevich, 2008), encontrando dos situaciones en las que producen un incremento de la autoinmunidad. Por una parte, las continuas subidas y bajadas de la respuesta inmune, mantienen al sistema inmunológico en alto (sin llegar a los niveles basales) conduciéndolo hacia la autoinmunidad, como corroboraron Birmingham y cols. (2006) en su estudio sobre estrés, genética y LES, encontrando que los pacientes que tenían más picos repetidos de estrés auto-percibido, parecían más vulnerables a desencadenar un brote lúpico, que aquellos pacientes que generalmente presentaban mayores niveles de estrés, pero éste era mantenido. Por otro lado, el hecho de tener una subida de inmunidad no seguida de una buena secreción de glucocorticoides dispara el sistema inmune hacia la autoinmunidad.

En definitiva, Munck y cols. (1994) proponían que el aumento en los niveles de glucocorticoides inducido por estrés, protege no contra el curso del estrés en sí mismo, sino contra las reacciones normales del cuerpo ante el estrés, previniendo aquellas reacciones de rebasamiento y amenaza a la homeostasis en sí mismas.

Por tanto, si extarpolamos el modelo de Munck a los dos ejes de respuesta al estrés, eje simpático adreno-medular y eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal, el efecto devastador de la respuesta al estrés en las enfermedades autoinmunes se produciría por una desregulación de ambos dos ejes. De modo que las personas con enfermedades autoinmunes tendrían una activación del eje simpático adreno-medular (promovido por la adrenalina y noradrenalina) normal, o incluso más alto que las personas sin enfermedad, cosa que han encontrado estudios anteriores (Hinrichsen y cols., 1992;

Hogarth y cols., 2002; Jacobs y cols., 2001; Pawlack y cols., 1999; Shalimar y cols., 2006), sin embargo, tendrían una respuesta del eje hipotalámico-hiposifario adrenal menor o más tardía que las personas sanas (Hinrichsen y cols., 1992; Pool y cols., 2004; Zietz y cols., 2000), no reduciendo por tanto de una forma adecuada su aumento de respuesta inmunológica.

En definitiva, ninguna investigación en humanos ha sido realizada para demostrar los hallazgos de Munck, estudiando si existen diferencias entre las personas sanas y personas con enfermedad autoinmune en el disparo de los dos ejes de respuesta al estrés de forma no invasiva, y que expliquen el porqué del empeoramiento de los síntomas de dicha enfermedad en situaciones de estrés psicológico. Asimismo, el estudio de esta relación debería realizarse a través de un estresor que haya demostrado la capacidad de provocar la respuesta en ambos ejes (Brouwer y cols., 2010): estresor psicosocial. Por tanto, el objetivo principal de esta tesis será comprobar la diferencia entre personas sanas y pacientes con LES en su respuesta al estrés, de manera no invasiva y utilizando un estresor psicosocial ampliamente abalado, Trier Social Stress Test (Kirschbaum, Pirke, y Hellhammer, 1993), pero con tecnología de última generación: Realidad Virtual.



## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS**



## **Capítulo 3**

### **Justificación y objetivos de la tesis**

#### **1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO PRINCIPAL**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que incluye diversas manifestaciones clínicas, las cuales no se presentan de igual manera en unos pacientes que en otros, cursando en forma de brotes y remisiones. Diferentes estudios han demostrado cómo el estrés cotidiano afecta al empeoramiento de los síntomas de la enfermedad, pudiendo ser el desencadenante de brotes lúpicos a pesar de que la actividad de la enfermedad se encuentre controlada. El estudio de los efectos negativos del estrés sobre la enfermedad surgió de los informes aportados por los pacientes en las consultas médicas, encontrando una relación entre periodos de estrés prolongado y agravamiento de la sintomatología lúpica. La literatura científica muestra que es el estrés cotidiano más que los eventos vitales estresantes los que provocan el empeoramiento de los síntomas, por lo que un mayor número de situaciones estresantes diarias hace más probable la aparición de brotes lúpicos. Esta incidencia del estrés sobre la enfermedad ha llevado a buscar explicación del porqué de este empeoramiento, estudiando cuáles son los mecanismos que subyacen a los efectos del estrés sobre el LES. A través del conocimiento de estos mecanismos podríamos emprender diversas pautas de acción para prevenir los brotes de la enfermedad

generados por el estrés, como por ejemplo a través de la implementación de terapias psicológicas para el manejo del estrés, que generen una mejora en el estatus emocional de las pacientes, prestando un especial interés al aumento de la calidad de vida de estos pacientes. Asimismo, estudios que comprueben si la terapias cognitivo-conductuales para el manejo del estrés producen mejoras no solo a nivel psicológico sino también a nivel físico (actividad de la enfermedad) serían un gran avance en la intervención holística de los pacientes con LES.

El objetivo principal de este trabajo es detectar los mecanismos explicativos del empeoramiento de los síntomas en pacientes con lupus eritematoso sistémico a causa del estrés.

## **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS**

Con el fin de alcanzar el objetivo principal, tres estudios fueron llevados a cabo, los cuales componen el primer objetivo específico. Dos de estos tres artículos están publicados en revistas científicas, mientras uno de ellos está en proceso de revisión por pares.

1. El primer objetivo fue validar los instrumentos que iban a ser usados en el estudio principal. De este objetivo se derivan los tres siguientes sub-objetivos.

1.1. En primer lugar, con el objetivo de utilizar un instrumento fiable de evaluación de la calidad de vida específico para los pacientes con LES que formarían parte de nuestro estudio principal, se llevó a cabo la adaptación y validación de la versión española del *Lupus Quality of Life*.

La hipótesis planteada fue la obtención de un instrumento fiable capaz de medir la calidad de vida relacionada con la salud en personas con LES.

Este artículo está publicado en la revista *Medicina Clínica (Barc.)* (González-Rodríguez, V., Peralta-Ramírez, M.I., Navarrete-Navarrete, N. Callejas-Rubio, J.L., Santos-Ruiz, A.M. y Khamashta, M., 2010).

1.2. En segundo lugar, el objetivo fue comprobar la eficacia de nuestro paradigma de estrés psicosocial, mediante la TSST en realidad virtual, en provocar activación autonómica y del eje HHA en sujetos sanos, siendo este paradigma el que posteriormente se utilizaría en pacientes con LES.

La hipótesis planteada fue que la tarea de hablar en público adaptada a un modelo de realidad virtual provocaría activación del eje HHA y del sistema simpático en personas sanas.

Este artículo está publicado en la revista *Cybertherapy & Rehabilitation* (Santos-Ruiz, A., Peralta-Ramírez, M.I., García-Ríos, M.C., Muñoz, M.A., Navarrete-Navarrete, N., y Blazquez-Ortiz, A., 2010).

1.3. El tercer sub-objetivo perseguía la aplicación del paradigma de la *Trier Social Stress Test en realidad virtual, TSST (RV)*, para el estudio de la relación entre estrés y toma de decisiones.

La hipótesis planteada fue que la toma de decisiones sería uno de los recursos importantes para el afrontamiento al estrés, por lo que tener una buena toma de decisiones se relacionaría con una baja reactividad al estrés.

Este artículo fue enviado a la revista *Psychoneuroendocrinology* (Santos-Ruiz, A., García-Ríos, M.C., Fernández-Sánchez, J.C., Muñoz-García, M.A., Pérez-García, M., Peralta-Ramírez, M.I., 2011).

2. El segundo objetivo fue identificar diferencias en la activación neuroendocrina y psicofisiológica al estrés entre pacientes con LES y personas sanas.

La hipótesis planteada fue que las personas con LES presentarían una activación autonómica similar a la de las personas sanas ante el estresor, mientras que su respuesta del eje HHA estaría disminuida, reflejando así un fallo en la inmunosupresión provocada por el cortisol, y que explicaría el empeoramiento de la sintomatología lúpica a causa del estrés.

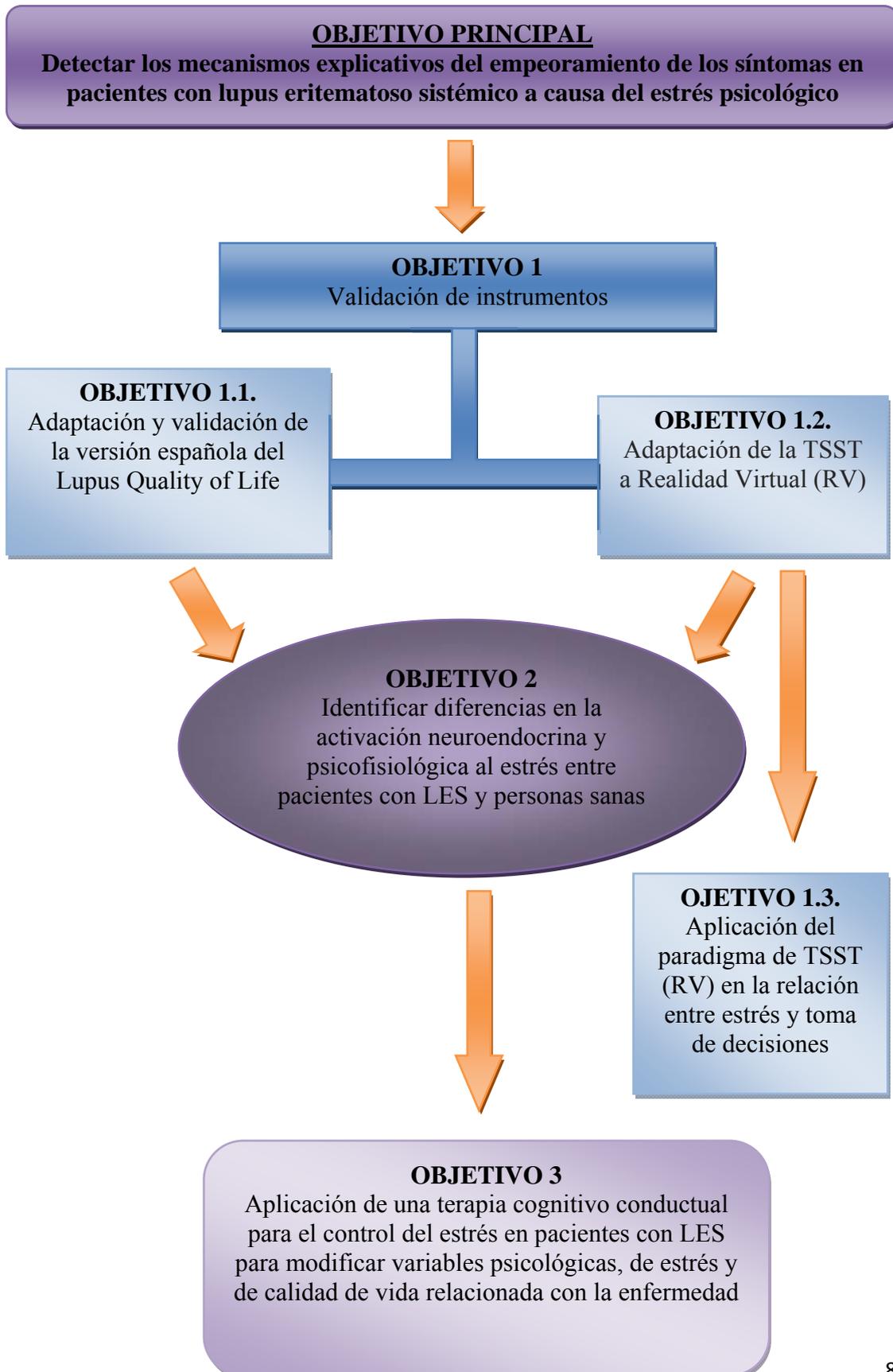
Este artículo será enviado a la revista *Annals of the Rheumatic Diseases* (Santos-Ruiz, A., García-Ríos, M.C., Blazquez-Ortiz, A., Navarrete-Navarrete, N., Callejas-Rubio, J.L., Sabio, J.M., Ortego-Centeno, N., Jimenez-Alonso, J., Muñoz-García, M.A., Peralta-Ramírez, M.I., 2011).

3. El tercer objetivo fue la aplicación de una terapia cognitivo-conductual para el control del estrés en pacientes con LES, para modificar variables psicológicas, de estrés y de calidad de vida relacionada con la salud.

La hipótesis planteada fue que la terapia cognitivo-conductual para el afrontamiento del estrés modificaría variables de estrés, así como otras variables emocionales, y que esto derivaría en un aumento de la calidad de vida de las pacientes con LES incluidas en la terapia, en comparación con aquellas que recibieron los cuidados convencionales.

Este artículo está publicado en la revista *Lupus* (Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez M, Sabio J, Martínez-Egea I, Santos-Ruiz A, Jiménez-Alonso J., 2010).

Figura 1. Esquema de objetivos seguidos en el trabajo.



**Tabla 2.** Estudios derivados de cada objetivo, nombre de la publicación, revista, estado de la publicación y año

Objetivos	Estudio	Revista	Estado	Año
<b>1.</b> Validación de instrumentos				
<b>1.1.</b> Adaptación y validación de la versión española del Lupus Quality of Life	<i>Adaptación y validación de la versión española de una medida específica de la calidad de vida en los pacientes con lupus eritematoso sistémico: el Lupus Quality of Life</i>	<i>Medicina Clínica (Barc.)</i>	Publicado	2010
<b>1.2.</b> Adaptación de la TSST a Realidad Virtual	<i>Adaptation of the trier social stress test to virtual reality: psycho-physiological and neuroendocrine modulation</i>	<i>Journal of Cybertherapy &amp; Rehabilitation</i>	Publicado	2010
<b>1.3.</b> Aplicación del paradigma de TSST (RV) en la relación entre estrés y toma de decisiones	<i>Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women?</i>	<i>Psychoneuroendocrinology</i>	Enviado	2011
<b>2.</b> Identificar diferencias en la activación neuroendocrina y psicofisiológica al estrés entre pacientes con LES y personas sanas	<i>Mecanismos alterados de la respuesta al estrés en pacientes con lupus eritematoso sistémico.</i>	<i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>	En proceso de envío	2011
<b>3.</b> Aplicación de una terapia cognitivo conductual para el control del estrés en pacientes con LES para modificar variables psicológicas, de estrés y de calidad de vida relacionada con la enfermedad	<i>Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy</i>	<i>Lupus</i>	Publicado	2010

### **III. MEMORIA DE TRABAJOS**



## Capítulo 4

### **Adaptación y validación de la versión española de una medida específica de calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico: El Lupus QoL**

*(Adaptation and validation of the Spanish version of a disease-specific quality of life measure in patients with systemic lupus erythematosus: The Lupus QoL)*

González-Rodríguez, V., Peralta-Ramírez, M.I., Navarrete-Navarrete, N. Callejas-Rubio, J.L., Santos Ruiz, A.M. y Khamashta, M. (2010). *Medicina Clínica (Barc.)*, 134, 13-16.

(Artículo original publicado, ver anexo I)

### **Resumen**

Fundamentos y objetivo: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la calidad de vida. Hay varios instrumentos específicos que miden la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), pero ninguno se ha adaptado al español. El objetivo de este trabajo fue adaptar y validar en la población española una medida específica de la CVRS en los pacientes con LES. Pacientes y métodos: La adaptación se basó en el método de traducción y retrotraducción de la versión inglesa

del Lupus QoL (Lupus Quality of Life) y su aplicación en 115 adultos con LES. Resultados: El análisis factorial identificó 5 dominios del Lupus QoL; la fiabilidad evidenció un alto coeficiente en el alfa de Cronbach de 0,977 y en el método de las 2 mitades de Guttman de 0,936; las correlaciones significativas del Lupus QoL con el Medical Outcome Survey muestran alta validez convergente del cuestionario, mientras que las correlaciones con el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index y el System Lupus International Collaborating Clinics fueron bajas, lo que evidencia su validez discriminante. Conclusión: La versión española del Lupus QoL cuenta con estables propiedades psicométricas para medir la CVRS en las personas con LES en ámbitos clínicos y de investigación en la población hispanoparlante.

**Palabras clave:** lupus quality of life; lupus eritematoso sistémico; calidad de vida.

### Abstract

*Background and objective:* Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an auto-immune disease that seriously affects quality of life. There are various specific instruments that measure health-related quality of life (HRQOL), but none of them has been adapted to Spanish. We intended to adapt and validate in a Spanish population a specific HRQOL measure in patients with SLE. *Patients and methods:* The adaptation was carried out using the translation and back-translation method of the English version of the Lupus QoL, with its subsequent application to 115 adults with SLE. *Results:* The factorial analysis identified 5 domains of the Lupus QoL; there liability tests showed a high Cronbach a coefficient of 0.977 and a high Guttman wo-halves coefficient of 0.936; the significant correlations of the Lupus QoL with the SF-36 showed a high convergent

validity of the questionnaire; in addition, the correlations with the SLEDAI and SLICC were low, which showed its discriminated validity. *Conclusion:* The Spanish version of the Lupus QoL has stable psychometric properties to measure HRQOL in people with SLE in clinical and research settings in a Spanish-speaking population.

**Keywords :** lupus quality of life; systemic lupus erythematosus; quality of life.

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de carácter crónico, cursa en forma de brotes y remisiones, presentando síntomas variables, impredecibles e inespecíficos (Seguí y cols., 2000). La eficacia en el tratamiento ha permitido el aumento en la supervivencia, pero el uso de medicamentos no exentos de toxicidad, sumado a las propias manifestaciones de la enfermedad, hacen que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con LES, se vea afectada de manera significativa. Diversos estudios concluyen que hay una peor CVRS en comparación con personas sanas y de manera similar (o a veces peor) que otros enfermos crónicos (McElhone, Abbott, y Teh, 2006; Vinaccia y cols., 2006) Para evaluar la CVRS en pacientes con LES se cuenta con dos tipos de instrumentos (Panopalis y Clarke, 2006): los cuestionarios genéricos, entre los que se destacan el *Medical Outcome Survey* (SF-36) y el *European Quality of Life Questionnaire*, los cuales han sido adaptados al español; y los cuestionarios específicos: el *Specific Symptom Checklist* (SSC), el *Systemic Lupus Erythematosus-specific Quality-Of-Life*, (SLEQOL), el *Simple Measure of the Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters* (SMILEY), el *Lupus Quality of Life* (LupusQoL) y el *Lupus Quality of Life*, (L-QoL),

pero ninguno de ellos ha sido adaptado al español. Dada la importancia de evaluar la CVRS en personas con LES, el objetivo del presente estudio instrumental es la adaptación y validación del LupusQoL en población española. Hemos elegido este instrumento ya que sus ítems se basaron en la percepción de CVRS de los propios pacientes con LES; da una puntuación por dominios, lo que lo hace más sensible y específico; y su proceso de desarrollo y validación evidenció que tiene estables propiedades psicométricas.

## Método

### Participantes

180 cuestionarios fueron repartidos entre los pacientes de los Hospitales Universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada. Los pacientes debían cumplir al menos 4 de los criterios del *American College of Rheumatology* (Tan y cols., 1982) para el LES. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Un total de 115 pacientes (87,8% mujeres y 12,2% hombres) completaron los cuestionarios. La media de la edad fue de 39,89 (DT= 12,90). La duración media de la enfermedad fue de 9,95 (DT=7,22), la actividad de la enfermedad o SLEDAI fue de 2,5 (DT=3,8) y el daño de la enfermedad o SLICC de 0,42 (DT=0,9).

### Instrumentos

Versión española del LupusQoL (McElhone y cols., 2007) , el cual es un instrumento que mide CVRS en adultos con LES, dando una puntuación por dominios que va desde 0 (peor CVRS) hasta 100 (mejor CVRS), la cual se puede obtener siguiendo la siguiente fórmula: se suman las respuestas por dominio y se divide entre el número total de ítems

de ese dominio, el valor resultante se divide entre cuatro y luego se multiplica por 100; El SF-36<sup>7</sup>; el Inventario de Síntomas del Lupus (Alonso, Prieto, y Antó, 1995), el cual es un instrumento de auto-informe que evalúa 7 síntomas de la enfermedad de forma subjetiva en pacientes con LES; El *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI; Bombardier, Gladman, Urowitz, Caron, y Chang, 1992) y *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR* (SLICC; Gladman y cols., 1997).

### **Procedimiento**

La traducción se basó en el método de traducción y retrotraducción. El cuestionario original fue traducido al castellano por dos personas con experiencia clínica en LES. Posteriormente fue traducida de nuevo al inglés por una persona bilingüe y se comparó con la versión inglesa original. Posteriormente, se contactaron los pacientes a quienes se les dio un cuadernillo con el consentimiento informado, sus datos sociodemográficos, y los instrumentos anteriormente citados para que lo completaran. A algunos de los pacientes se les envió el cuadernillo vía correo. Por último, se obtuvieron los índices del SLEDAI y el SLICC.

## **Resultados**

### **Estructura del LupusQoL versión española: Análisis Factorial**

Se realizó el análisis factorial exploratorio de componentes principales con rotación varimax de la versión española del LupusQoL con el fin de comprobar la estructura del instrumento y sus dominios. Los factores fueron seleccionados aplicando la regla de Kaiser (conservar factores con valor propio mayor a 1) y mediante el análisis del gráfico de sedimentación. Los resultados mostraron 5 factores, los cuales explicaban el 74,76%

de la varianza total de los datos, produciéndose un agrupamiento de los 8 dominios encontrados por los autores del instrumento. El primer factor, denominado *salud física* (valor propio 19,69), explica el 57,93% de la varianza común. Este factor agrupa los dominios salud física, planificación del futuro y dolor de la escala original (excepto dos ítems relativos a la calidad del sueño); refleja aspectos relacionados con la implicación que tiene el LES en las actividades físicas en el presente y en el futuro. El segundo factor, *salud emocional* (valor propio 1,71) explica el 5,03% de la varianza común y agrupa los dos ítems referentes al sueño, el dominio de salud emocional y el dominio de fatiga de la versión original. Hace referencia a aquellos aspectos relacionados con la salud emocional, la calidad de sueño y la vitalidad que son afectados a causa del LES (Tabla 1). Los restantes tres factores conservaron los mismos ítems que la versión inglesa: el tercer factor, denominado *imagen corporal*, se refiere a cómo el lupus ha afectado a los aspectos relacionados con la imagen física del paciente. El cuarto factor, *carga a los otros*, hace referencia a la percepción que tiene el paciente de cómo su LES puede provocar que sea una carga para las personas cercanas a él y cómo le afecta. Por último, el factor, *relaciones sexuales* e implica la afectación del LES sobre el deseo sexual. Además, en la Tabla 1 se presentan las medias, DT y rangos de puntuación de los pacientes con lupus en cada una de las subescalas. El dominio en el cual las personas con lupus presentaban una peor puntuación fue en la subescala de sentimiento de carga hacia los otros y el dominio en el presentaban una mayor CVRS fue la imagen corporal. Las mujeres puntuaron levemente menos que los hombres en los dominios de salud física (67,37 vs 74,70), emocional (59,61 vs 63,24) e imagen corporal (72,12 vs 85), no hubo diferencias de sexo en los otros dominios.

**Tabla 1.** Matriz de factores del LupusQoL versión española y puntuaciones medias, DT y rangos de los pacientes con lupus en cada factor.

	Factor 1 Salud Física	Factor 2 Salud Emocional	Factor 3 Imagen Corporal	Factor 4 Carga para otros	Factor 5 Relaciones Sexuales	Total Media±DT (rango)	
Ítem 1	<b>,655</b>	,243	,126	,298	,357	68,24±27,19 (2,08-100)	
Ítem 2	<b>,757</b>	,209	,206	,139	,302		
Ítem 3	<b>,712</b>	,306	,227	,185	,024		
Ítem 4	<b>,716</b>	,287	,212	,192	,353		
Ítem 5	<b>,603</b>	,325	,166	,134	,366		
Ítem 6	<b>,697</b>	,216	,183	,340	,208		
Ítem 7	<b>,600</b>	,241	,151	,355	,457		
Ítem 9	<b>,528</b>	,355	,278	,308	,167		
Ítem 11	<b>,538</b>	,288	,276	,281	,333		
Ítem 12	<b>,700</b>	,303	,443	,149	,071		
Ítem 13	<b>,772</b>	,253	,352	,137	,200		
Ítem 14	<b>,701</b>	,318	,420	,238	,181		
Ítem 8	,418	<b>,502</b>	,025	,219	,444		60,05±27,05 (4,17-100)
Ítem 10	,402	<b>,561</b>	,072	,277	,372		
Ítem 20	,248	<b>,534</b>	,468	,223	,331		
Ítem 21	,155	<b>,738</b>	,268	,183	,299		
Ítem 22	,327	<b>,767</b>	,257	,203	,112		
Ítem 23	,264	<b>,778</b>	,235	,151	,182		
Ítem 24	,238	<b>,699</b>	,269	,371	,044		
Ítem 25	,370	<b>,704</b>	,320	,186	,058		
Ítem 31	,485	<b>,503</b>	,323	,123	,296		
Ítem 32	,396	<b>,414</b>	,150	,486	,449		
Ítem 33	,326	<b>,426</b>	-,114	,410	,316		
Ítem 34	,339	<b>,583</b>	,147	,294	,332		
Ítem 26	,298	,236	<b>,760</b>	,177	,235	73,69±29,35 (0,00-100)	
Ítem 27	,482	,320	<b>,644</b>	,240	,009		
Ítem 28	,161	,186	<b>,806</b>	,123	,201		
Ítem 29	,322	,325	<b>,461</b>	,212	-,074		
Ítem 30	,248	,163	<b>,750</b>	,240	,226		
Ítem 17	,183	,261	,287	<b>,787</b>	,133	56,44±32,87 (0,00-100)	
Ítem 18	,247	,287	,256	<b>,811</b>	,123		
Ítem 19	,303	,222	,230	<b>,759</b>	,121		
Ítem 15	,355	,254	,347	,160	<b>,730</b>	67,28±33,38 (0,00-100)	
Ítem 16	,364	,219	,331	,106	<b>,730</b>		
Autovalor	19,698	1,712	1,699	1,277	1,034		
%Varianza	57,934	5,035	4,997	3,755	3,043		

DT: Desviación típica

Nota: Los pesos factoriales superiores a 0,4 en valor absoluto relevantes para el dominio se han destacado en negrita.

### **Fiabilidad y validez del LupusQoL versión española**

La consistencia interna del cuestionario se calculó a partir del análisis del coeficiente alfa de Cronbach y mediante el método de las dos mitades de Guttman. Los resultados mostraron una alta fiabilidad del instrumento siendo la  $\alpha$  de Cronbach de todos los ítems 0,977 y 0,936 mediante el método de dos mitades de Guttman. Así mismo, estos altos coeficientes también se han encontrado en los 5 dominios del instrumento donde los valores oscilaron entre 0,776 (carga para otros) y 0,961 (salud física). Con el fin de comprobar la validez convergente, se llevaron a cabo correlaciones bivariadas de Pearson entre las distintas subescalas del LupusQoL y del SF-36. Tal como se esperaba, las correlaciones entre ambos son altamente significativas, mostrando un nivel de significación superior a 0,02. Para comprobar la validez discriminante, se realizaron correlaciones entre las dimensiones del LupusQoL y el Inventario de Síntomas del Lupus, el SLEDAI y el SLICC. Con respecto, a los dos últimos, no se encontraron correlaciones en la mayoría de los dominios, excepto en aquellos que tenían que ver con la salud física tanto en el SLEDAI y en el SLICC, y en los que implicaban afectación de la imagen corporal y carga a los otros en el SLEDAI, aunque estas últimas correlaciones no obtuvieran una alta significación. Estos resultados evidencian la validez discriminativa del instrumento. Con respecto al Inventario de Síntomas, se esperaban correlaciones bajas, sin embargo se encontraron correlaciones significativas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Correlaciones entre los dominios del LupusQoL, y las dimensiones generales del SF-36, el Inventario de Síntomas, el SLEDAI y el SLICC

LupusQoL	SF-36 (Validez Convergente)		Validez Discriminante		
	Salud Física	Salud Mental	Inventario Síntomas	SLEDAI	SLICC
Salud Física	,789**	,531**	-,716**	-,219*	-,223*
S.Emocional	,680**	,694**	-,66**	-,148	-,124
I. Corporal	,557**	,456**	-,595**	-,229*	-,136
Carga Otros	,573**	,524**	-,551**	-,190*	-,141
Rel. Sex.	,675**	,327**	-,629**	-,056	,006

\*\*Correlación significativa a nivel 0,02

\*Correlación significativa a nivel 0,05

## Discusión

Dado que evaluar la CVRS en pacientes con LES es de fundamental importancia, este estudio muestra el proceso de adaptación y validación al español de un instrumento con tal fin denominado LupusQoL. El análisis factorial de la versión española del LupusQoL nos muestra un cuestionario compuesto por 5 dominios: salud física, salud emocional, imagen corporal, carga a los otros y relaciones sexuales. La mayor diferencia con la versión inglesa reside en que ésta reflejaba 8 dominios, mientras que la versión española agrupa en el dominio salud física lo que para la población inglesa eran tres (salud física, dolor y planificación del futuro). En el dominio salud emocional, la población española agrupa los ítems relativos al sueño, la fatiga y la salud emocional. Los resultados mostraron una alta fiabilidad del instrumento tanto a nivel general como en cada una de sus dimensiones. Además se encontró una buena validez convergente ya que presenta una alta correlación con el SF-36 y discriminante ya que la correlación con el SLEDAI y SLICC fue baja en la mayoría de las subescalas. Sin embargo, se encontró una alta correlación del LupusQoL con el Inventario de Síntomas, la cual puede deberse a que el Inventario de Síntomas es una escala subjetiva sobre la percepción que tiene el

paciente de su estado físico actual, por lo que lo pudo relacionar más fácilmente con su calidad de vida. Aunque la muestra empleada es limitada dada la casuística de esta enfermedad, los resultados encontrados en este estudio muestran que la versión española del LupusQoL, presenta propiedades psicométricas estables, muy útil tanto para ser utilizado en investigación, ya que permite la obtención de datos empíricos, así como para la práctica clínica de valoración del estado de los pacientes y del curso de la evolución de la enfermedad.

## Capítulo 5

### **Adaptation of the Trier Social Stress Test to Virtual Reality: psycho-physiological and neuroendocrine modulation**

Santos-Ruiz, A., Peralta-Ramírez, M.I., García-Rios, M.C., Muñoz, M.A., Navarrete-Navarrete, N., y Blazquez-Ortiz, A. (2010). *Journal of Cybertherapy and Rehabilitation*, 3, 405-415.

(Artículo original publicado, ver anexo II)

#### **Abstract**

*Introduction:* The Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum et al., 1993) is currently the most used psychosocial stressor to generate a response of the axes involved in stress. The TSST has proven effective in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In addition, new technologies, such as virtual reality, are being integrated into stress research protocols (Kelly et al., 2007). *Objective:* To determine whether TSST adapted to virtual reality leads to the sympathetic and neuroendocrine activation in a group of healthy individuals. Also, this study aims to connect this response with different psychological variables regarding stress vulnerability, psychopathology, and personality. *Methodology:* Twenty-one university students (6 male and 15 female) were exposed to a modified version of the TSST adapted to a virtual environment, in which

they have to deliver a speech. Electrodermal activity and salivary cortisol secretion were simultaneously registered at different moments. *Results:* After the task, sympathetic activation was observed in all participants, as well as increase in the cortisol secretion in fourteen of them. This increase was statistically significant in the moment prior to the speech and the moment after in the responder group. In the same fashion, statistically significant differences were found in the responder group only regarding obsession and compulsion scales and extroversion, which were higher in the responder group. *Conclusions:* Our findings support the use of the TSST paradigm in virtual reality as an experimental situation appropriate to research designs in laboratory aiming to study the modulation of the axes implied in response to stress.

**Keywords:** TSST; virtual reality; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; psychophysiological activation; salivary cortisol; personality.

## **Introduction**

Over the last decades, neuroscientific research on stress has notably increased. In order to induce psychophysiological responses to stress similar to those in real life a great number of stressor agents has been used, such as acute psychological stressors that activate the sympathetic-adrenomedullary system and affect the immune system (Cacioppo, 1994). The tasks that have been used most are public speaking, arithmetic, Stroop test, video-games, problem solution, and reaction time (Moya-Albiol & Salvador, 2001). In the same fashion, response to stress originated in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been widely used in the increase of blood or salivary cortisol levels, when the individual faces acute stress situations. In their revision of

acute stressors used to activate cortisol secretion, Dickerson & Kemeny (2004) highlight the following stressors used in the laboratory: cognitive tests (e.g. mental arithmetic tasks, Stroop test, time-vigilance tasks, analytic perception tasks, public speaking, combined cognitive and public speaking task, noise exposure, and emotion induction by means of films or images). These authors found that the best type of stressor task to generate significant cortisol responses was a combined cognitive and public speaking task, as its size effect was twice as much as cognitive and public speaking tasks separately. Therefore, the Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993) has become the psychosocial stressor most used in the laboratory to generate the response of the involved axes. The TSST integrates a public speaking task with an arithmetic task and has proven effective in activating the HPA axis (Kelly et al., 2008; Kudielka, Schommer, Hellhammer & Kirschbaum, 2004; Williams, Hagerty & Brooks, 2004).

The traditional TSST proposed by Kirschbaum et al. (1993) consists of a brief anticipatory stress period, where the individual must prepare a free speech about their eligibility to get a job. Then, a second phase follows, where the individual delivers the speech and completes an arithmetic task in front of an audience, who has previously been trained to be neutral in both their verbal and nonverbal behavior (Foley & Kirschbaum, 2010). The main components of this task are the social-evaluative and uncontrollable threats, which are necessary for a stressor stimulus or situation to generate cortisol responses (Dickerson & Kemeny, 2004).

Ever since its design, this psychosocial stressor has been used to measure the response to stress in different population groups, such as children (TSST-C, Buske-Kirschbaum et al., 1997), middle-aged adults (Fiocco, Joobert & Lupien, 2007) and

seniors (Kudielka et al., 1998), and in different pathologies, such as psychiatric patients (Brenner et al., 2009), metabolic syndrome (Chrousos, 2000), systemic hypertension (Esler et al., 2008), systemic erythematous lupus (Pawlak, 1999), and myalgia (Sjörs et al., 2010). In addition, it has been used to study the relationship between stress and several psychological variables, such as depression (Parker et al., 2003), social anxiety (Shirotsuki et al., 2009) or personality features (Kirschbaum, Bartussek & Strasburger, 1992; Pruessner et al., 1997). Despite the several studies that have tried to establish a relationship between personality and reactivity to stress, very few have succeeded, which means that only repeated exposure to a stressor (Kirschbaum et al., 1995) and data aggregation (Pruessner et al., 1997) enable the relationship between personality and increased cortisol levels in a stressful situation. However, studies measuring blood or salivary cortisol levels with no manipulation have shown that personality features most closely related to cortisol levels were psychoticism and disinhibition (Ballanger et al., 1983) or anxiety, depression, and extroversion (Dabbs & Hopper, 1990).

Despite the fact that TSST has proved to be a breakthrough in laboratory research on stress, its application needs a wide array of resources: a real audience available for several sessions that must receive some type of honorarium; availability of several rooms: a room for the audience and a room for the speakers (experimental subjects). On the other hand, it is essential to bear in mind the variability of the audience, as their attitude may not be neutral or equal for all participants, despite the previous briefing. For that reason, one of the proposals in order to reduce these disadvantages would be introducing other technologies, such as virtual reality, which can be a tool offering neutrality and saving human and material costs of the traditional TSST. In addition, the use of virtual reality provides a measure of human interaction

within a dynamic and realist 3D environment, which facilitates the use of instruments for psychophysiological evaluation (e.g. continuous psychophysiological registration).

Up to date, few studies have introduced a virtual reality component in order to study psychophysiological and neuroendocrine changes in a stressor task. Regarding psychophysiological activation, Kotlyar et al. (2008) verified the effectiveness in a speech delivered in front of a virtual audience, together with an arithmetic task in order to generate physiological activation (blood pressure, heart rate, catecholamine in blood and blood cortisol levels) in 12 healthy individuals. The researchers found that the speech increased blood pressure, heart rate, and catecholamines of participants while no significant changes in cortisol levels. Regarding neuroendocrine changes, a study by Hemmeter et al. (2005) showed differences in cortisol secretion depending on whether the individuals were exposed to one mental task in a static or dynamic virtual environment. In this study, four conditions were included: 1) exposure control in a virtual static environment, without cognitive stress; 2) static virtual environment, where participants had to performed a cognitive stressor task: speed and concentration; 3) exposure to a dynamic virtual environment, with objects of different colors and shapes were in motion; and 4) exposure to a dynamic virtual environment, where the participants had to perform the same task as in condition 2). These authors found that the cognitive stress condition in a virtual environment significantly increased cortisol secretion compared with the sole exposition to the virtual (static or dynamic) environment or the performance of the mental task in a static virtual environment. However, it was Kelly et al. (2007) the first to use the TSST as a stressor task integrated in virtual reality to measure neuroendocrine changes. In the same study, the TSST was adapted to a virtual environment and its effects were compared with those of the

traditional TSST, i.e. an imaginary audience vs. a control group that did not perform the task. The authors found that the traditional TSST was the task producing a higher increase in salivary cortisol levels, even though the imaginary audience and the virtual reality TSST also produced significant neuroendocrine changes compared to the control group. Therefore, they were another instrument for the evaluation of the implied axes in the response to stress. Nonetheless, this study did not consider other related variables, such as the immersion of the subject in the virtual reality situation or other closely related psychological factors, such as personality features, stress vulnerability, etc.

Therefore, the main goal of our study is to verify the modulation of the axes involved in the response to stress, i.e. sympathetic activation (by means of a skin conductance test) and the HPA axis (by means of the salivary cortisol level) when exposed to a psychosocial stressor, specifically the virtual reality version of the TSST [TSST (VR)].

Secondly, we aim to establish whether or not that modulation may be connected with the different psychological variables of stress vulnerability and personality, as well as immersion in the said virtual situation.

## **Method**

### **Participants**

For the purpose of this study, we recruited twenty-one Physiotherapy students at the University of Granada, among which six were men and fifteen were women. The mean age of the participants was 24 (SD=1.2) and mean education was 14.1 years (SD=0.43). All participants were informed about the study objectives, after which they signed an

informed consent form. Exclusion criteria were: low cultural level (illiteracy), high blood pressure, heart disease, clinical depression, clinical anxiety or other personality disorders, use of drugs or other substances (amphetamines, alcohol, barbiturates, methadone, muscle relaxants or lithium), obesity, use of contraceptives or menopause. Additionally, menstrual course was controlled in women, considering that salivary cortisol levels are higher in the luteal phase than in the follicular phase (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka and Kirschbaum, 2005).

The participants completed a series of psychological questionnaires, after which they were informed about the TSST (VR), which was delivered as described in the procedure section below.

All of the patients gave their signed informed consent to participate in this study, which was approved by the ethics committee in our University and carried out according to the recommendations of the Helsinki Declaration.

## **Instruments**

Semi-structured interview, covering sociodemographics, life and sleep habits, medication, menstrual course, and psychiatric or psychological treatment.

*Stress Vulnerability Inventory* (Beech, Burns, & Scheffield, 1986) in Spanish version validated by Robles-Ortega, Peralta-Ramírez, & Navarrete-Navarrete (2006): consists of 22 items and evaluates the individual's predisposition to be influenced by perceived stress. Regarding reliability, Cronbach's alpha was 0.87. Regarding convergent validity, the results show a statistically positive correlation ( $p < 0.01$ ) with other evaluation instruments, such as STAI-R, Beck Depression Inventory, Somatic Symptom Scale and SRLE.

*Eysenck Personality Questionnaire for Adults, EPQ-A* (Eysenck & Eysenck, 1997): is composed of 94 items in Yes/No modality. It gives information about three personality variables: neuroticism, extraversion, and psychoticism, as well as a fourth scale on Sincerity. It has satisfactory reliability and validity.

*Igroup Presence Questionnaire* (Schubert, Friedmann, & Regenbrecht, 2001, IPQ): is a scale to measure the sense of experimental presence in a virtual environment. It consists of a global scale and three subscales: spatial presence, involvement, and experimental realism.

*Perceived Stress Scale, PSS*, by Cohen, Kamarak, & Mermeistein (1983), in Spanish version by Remor & Carrobes (2001): is a self-report instrument evaluating the perceived stress level and the degree in which people find their lives unpredictable, uncontrollable or overcharged, aspects that have repeatedly been confirmed as major components of stress. It consists of 14 items with four response alternatives. The highest score corresponds to the highest perceived stress. The Spanish version of the *PSS* (14 items) showed an adequate reliability (internal consistency=0.81 and test-retest=0.73), concurrent validity, and sensitivity (Remor, 2006).

*Symptom Checklist 90-R, SCL-90-R* (Derogatis, 1994) was developed to evaluate symptom patterns of individuals. It is a self-report scale, made up of 90 items with five response alternatives (0-4). The participants must respond according to their feelings over the last seven days, including the administration day. This is evaluated and interpreted according to nine primary dimensions (somatizations, obsessions and compulsions, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, and psychoticism) and three global indices of psychological distress (i.e. Global Severity Index, GSI; Positive Symptom Total PST; and Positive Symptom

Distress Index, PSDI). This test is administered in order to discard any psychopathologies in the participants, and as a measure of anxiety and depression. It has satisfactory reliability and validity.

### **Evaluation of the axes implied in response to stress**

**Sympathetic activation.** Physiological data of the dermal conductance were registered by the Biopac data acquisition system MP150WSW, specifically by acquisition unit GSR100C. It was registered during the visualization of the virtual scenarios, taking as baseline the three minutes prior to the TSST. Registering continued during the whole performance of the task, divided in three moments: anticipatory stress (5 minutes), public speaking (5 minutes) and the arithmetic task (5 minutes).

**Hypothalamic-pituitary-adrenal axis.** We collected four salivary cortisol samples and allocated them in four time moments of the study (see Protocol). For the salivary sampling we used *Salivettes*, consisting of two small tubes and a small piece of cotton. Participants chewed the cotton for 60 seconds and then put it into the *Salivette* for analysis. The samples were analyzed at San Cecilio University Hospital by the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method, created to be used in automatic analyzers Roche Elecsys 1010/2010 and module Elecsys MODULAR ANALYTICS E170.

### **Stress paradigm**

**Timetable.** The study was performed between 3.30 pm and 6 pm for all participants. Despite the European studies showing that the period where cortisol levels in organism are considered stable is 2 pm to 4 pm (Kudielka & Kirschbaum, 2005), we

consider that circadian and metabolic cycles in Spain differ from those in other countries. In fact, we believe that the number of sunlight hours and the different food timetable would make cortisol levels in organism different to those in other European countries. In order to define the timetable for our study, we performed a pilot study aiming to collect salivary cortisol samples in ten non-smoking participants, five men and five women, with a mean age of 34.90 (Sd=11.41), every two hours throughout one day, from 8 am to 10 pm. The description of the daytime cortisol secretion together with the graph (Graph 1) is included in the Results section below.

**Virtual Reality-adapted Trier Social Stress Test– TSST (VR).** This program consists of a 3D screen where a virtual audience is presented; a pair of headphones through which the participant will hear the sounds of the virtual environment; and a microphone, which will be used to make the participant believe that their speech is going to be recorded, even though it is not, but they will only learn this upon completion of the task. The task consists of several stages. Once it has been explained to the participants, the virtual environment starts. The participant is behind a curtain and can hear the noise from the virtual room. Then a three-minute *psychophysiological adaptation period* starts in the virtual environment during which the person remains immobile. Over the next five minutes, i.e. *anticipatory stress period*, the participant must prepare a speech about their own qualities and defects. They will have to elicit them and then explain why they identify themselves with them. The *exposure period* starts when the curtain lifts and the virtual audience appears. The participant must then begin their speech. They have previously been informed that this must last five minutes and they must mind both the content and the manner of conveying the information, as the audience could react according to the quality of the delivery itself. The participant is

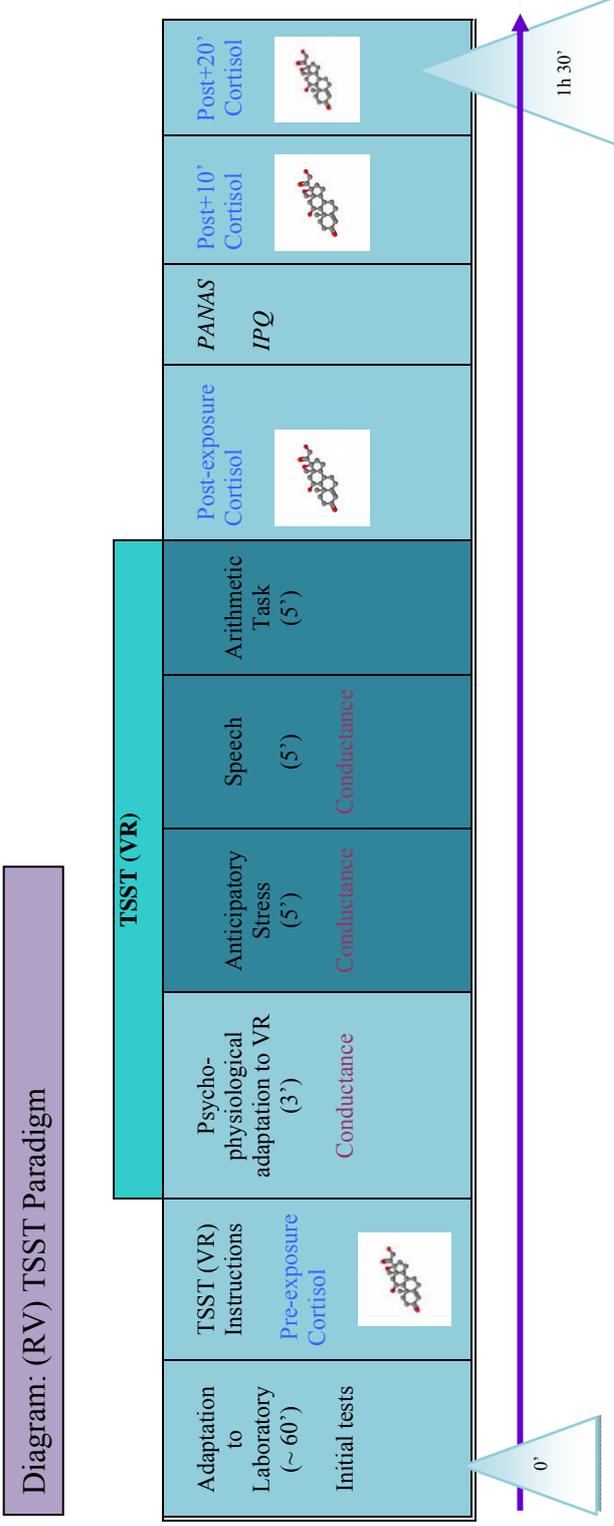
reminded that they must keep talking during the five minutes. From minute 2 onwards a change of attitude occurs in the audience, and the original 'interested audience' turns into a 'restless audience', irrespective of the performance of the participant. This new attitude will continue until the end of the speech. Once the speech is over, the *arithmetic task* starts, where the participant must serially subtract the number 13 from 1022 as quickly as possible over the last five minutes. In case of error, they will have to start again.

**Cortisol sampling moments.** After the explanation of the TSST (VR), a first cortisol sample is taken (*pre-exposure cortisol*). Then, after the arithmetic task has been completed, another sample is taken (*post-exposure cortisol*). The third sample is taken at 10 minutes of completing the task (*cortisol post+10*), and the last sample is taken after 20 minutes (*cortisol post+20*).

## **Procedure**

At the beginning of the study, the participants received general information and then gave their signed consent. During the laboratory adaption period (one hour), they completed the aforementioned psychological questionnaires, i.e.: *Positive Affect and Negative Affect Scale (PANAS-State1)*, *Stress Vulnerability Inventory*, *Eysenck Personality Questionnaire for Adults (EPQ-A)*, *Perceived Stress Scale*, and the *Symptom Check-List 90-R*. After this stage, they were explained what the TSST (VR) was and the stressor task began. Upon completion of the task, and after collection of post-exposition cortisol, the participants completed two questionnaires: *PANAS-State2*, and the *Igroup Presence Questionnaire*. Once the last salivary cortisol sample was collected, the participants were told that their speech had not been recorded and that the

goal of the study was not to analyze their performance in public speaking and the arithmetic task, but to generate a response to stress for its further analysis. The protocol diagram of the TSST (VR) is in Figure 1 below.



**Figure 1.** Diagram explaining the (VR) TSST application paradigm throughout the whole stay of the participants in the laboratory, indicating duration of each phase, cortisol sampling moments, psychophysiological response, and questionnaires used.

### **Statistical analyses**

In order to establish the daytime cortisol curve in the Spanish population, we performed a pilot study in ten people. For that purpose, mean scores of each sampling moment were graphically represented.

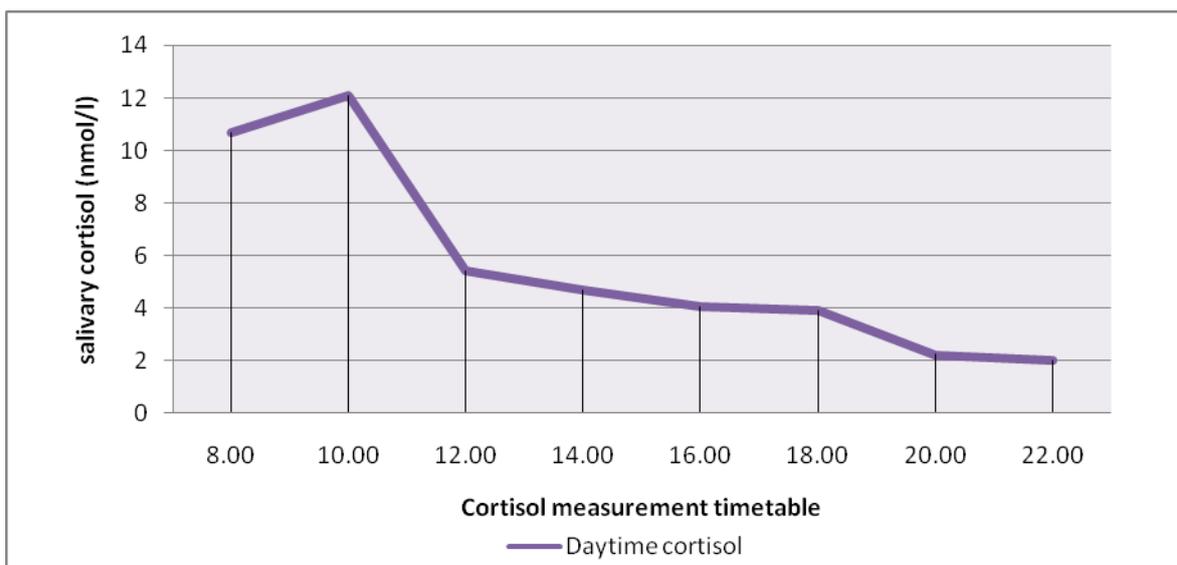
Secondly, in order to establish sympathetic and adrenomedullary activation of the participants in the different moments we performed several T analyses in related samples.

Also, in order to determine the relationship between the different psychological variables (stress, psychopathology, and immersion) and the activation of the HPA axis, we performed a *student t* for independent samples. Finally, in order to verify the relationship between personality features and the activation of the HPA axis, we performed a contingency table based on a *Chi-Square analysis*.

## **Results**

### **Cortisol curve**

Before presenting the VR paradigm aimed to the activation of stress actuation axes, we performed a research to establish the cortisol curve in the Spanish population. The objective was to determine the moment of the day where cortisol is more stable and set the study timetable accordingly. This allows us to connect cortisol variations with the experimental design and not with the evolution of the daytime cortisol cycle itself. For that purpose, we performed eight cortisol measurements (one every two hours) in a sample of ten people, among which five were men and five were women with a mean age of 34.9 (Sd=11.4). This evaluation was performed in a daytime timetable from 8 am to 10 pm (see Graph 1).



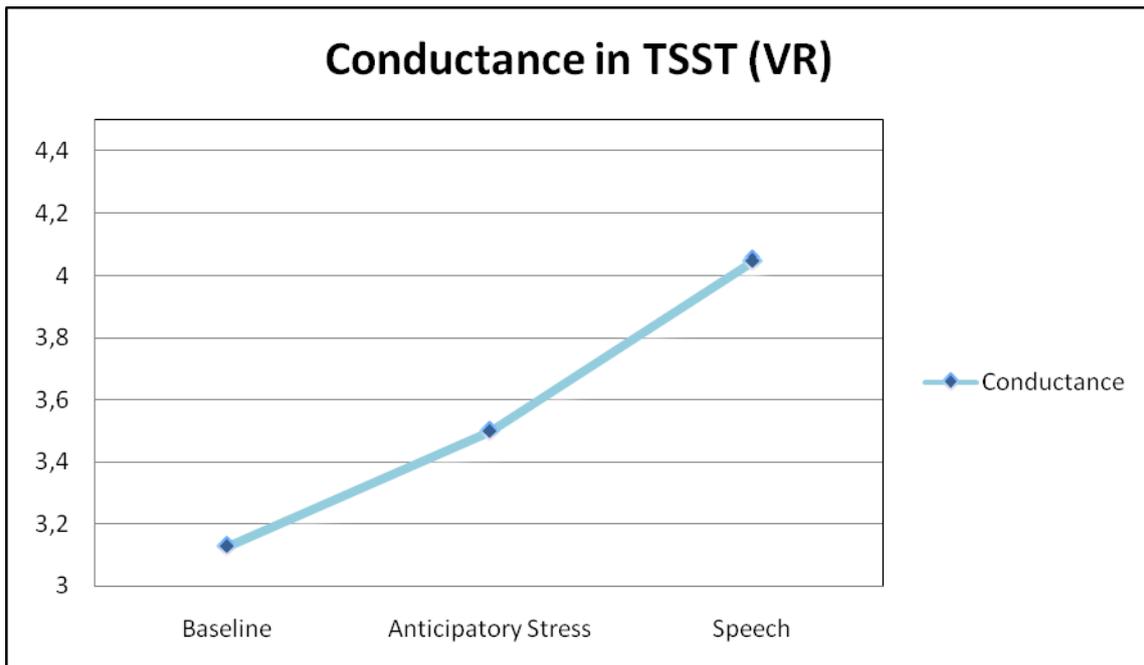
**Graph 1.** Representation of cortisol secretion in healthy people in the period ranging from 8 am to 10 pm.

As we can be observe, cortisol secretion is represented in a descending curve, the most stable levels corresponding to the period from 3.30 pm to 6 pm, together with a most steeped decrease. Based on these results, we decided to set the timetable for the experimental protocol in this time slot.

### **Sympathetic activation**

As for the activation of the adrenomedullary axis, we established three time moments, taking mean conductance in each of these moments (psychophysiological adaptation in baseline, anticipatory stress, and speech). The results showed activation of the adrenomedullary axis through the paradigm TSST (VR) in all participants. Highest mean scores in conductance were observed in the preparatory and the speech phase versus baseline. In order to determine whether or not there were statistically significant differences between these scores, we performed two T analyses for related samples, comparing mean conductance in baseline with that in the speech. The results showed statistically significant differences between mean conductance in baseline and mean

conductance in anticipatory stress [ $t=-2.771$ ;  $p<0.012$ ], the latter being higher (3.13 vs 3.5). Similarly, statistically significant differences were also found between mean conductance in baseline and mean conductance in speech phase [ $t=-2.89$ ;  $p<0.009$ ], the latter being higher (3.13 vs 4.05) (see Graph 2).

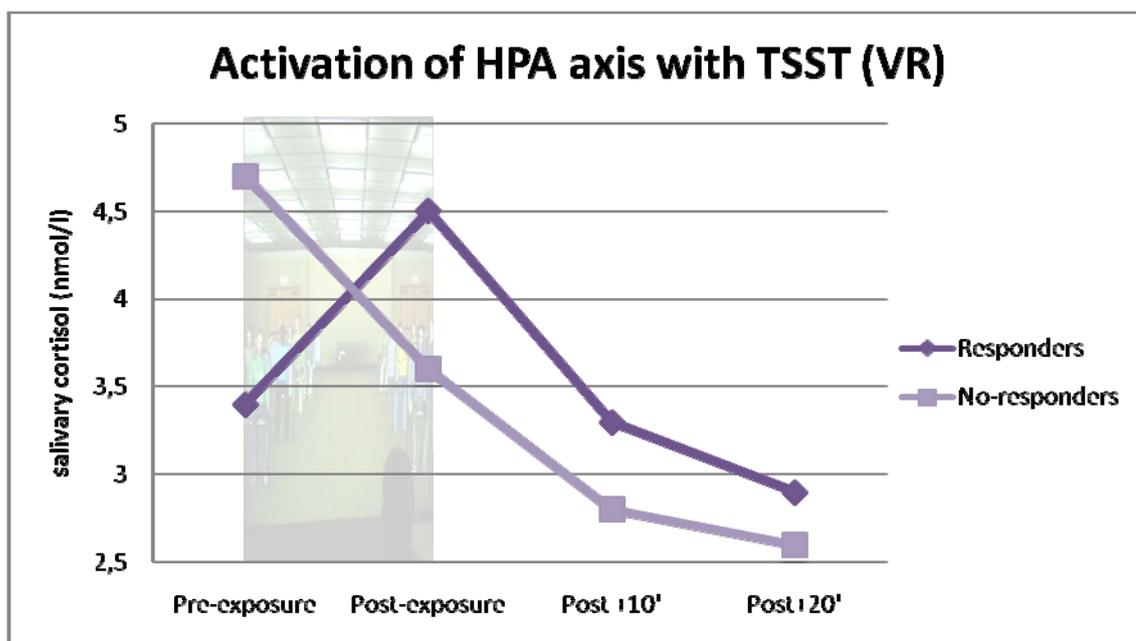


**Graph 2.** Representation of the sympathetic activation based on mean conductance in baseline, anticipatory stress phase, and speech phase.

### **Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis**

Regarding the evaluation of modulation of the HPA axis, we took four cortisol measures: before starting the TSST (VR), right after completion of the task, at 10 minutes of completion, and at 20 minutes of completion. The results show that seven of the participants did not present any increase in cortisol secretion after completing the TSST (VR). However, cortisol secretion of the remaining fourteen did increase as a

response to stress due to the TSST (VR) paradigm. Representation of both groups is shown in Graph 3.



**Graph 3.** Representation of the activation of the HPA axis based on salivary cortisol samples taken in four moments: pre-exposure, post-exposure, post+10 minutes, and post+20 minutes in both groups (responders and non-responders).

Regarding the responder group, we found significant differences between pre- and post-exposure cortisol [ $t=2.32$ ;  $p<0.007$ ]. However, no differences in cortisol levels were found between the first moment and the moments post +10' and post +20'.

### **TSST (VR) and psychological variables**

In order to detect any statistically significant differences between the psychological variables evaluated and the response to stress, we performed several Student t analyses, the independent variable being the response to the TSST (VR) with two levels

(responders vs. non-responders), and the dependent variables being the scores of stress vulnerability, perceived stress, and the scores in the psychopathological symptoms in SCL-90. The results showed statistically significant differences between the responders and non-responders in the *obsession-compulsion* scale in SCL-90 ( $t=-2.43$ ;  $p<0.025$ ), the scores of responders being higher than those of non-responders (64.07 vs. 57.85) and marginally significant in the scores for *hostility* in the same scale ( $t=-1.90$ ;  $p<0.073$ ), where the responder group also scored higher (54.38 vs 47.42). No differences in stress variables were found between the groups.

Regarding the personality features in EPQ-A (neuroticism, extroversion, and psychoticism), we performed a contingency analysis with Chi-Square and found statistically significant differences between both groups in the variable extroversion, where people increasing their cortisol after the TSST (VR) obtained higher scores (1.6 versus 1.1).

### **Virtual environment immersion**

In order to determine whether non activation of the HPA axis could be due to an inadequate immersion in the virtual reality situation, we performed four T analyses for independent samples, the independent variable being the response to the TSST (VR) with two levels (responders and non-responders) and the dependent variables the scores obtained in each of the four IPQ scales (presence perception, spatial presence, implication, and experimental realism). The results showed that there were not statistically significant differences between both groups in either of the variables studied.

## **Discussion**

The results of our study show that the TSST integrated in a virtual environment acts as a stressor to activate electrodermal response and increase salivary cortisol levels in the participants. Therefore, this task is presented as a valid instrument for the activation of both responses in a stressful situation.

According to the results obtained in the representation of the Spanish daytime cortisol curve, we find that the most appropriate time to perform a study including measurement of variability of salivary cortisol levels depending on a stressful situation ranges from 3.30 pm to 6 pm, so that variations will be attributed to the stressor and not to the daytime cortisol cycle itself.

As for the activation of the two axes of response implied in response to stress, the data obtained in the sympathetic axis show how the TSST (VR) is effective in the activation of skin conductance, which is a variable that was not previously measured in the study by Kotlyar et al. (2008). These authors had used a stressor in virtual reality to generate physiological changes, obtaining an increase in systolic and diastolic blood pressure, as well as in heart rate.

The results obtained place our study in line with the research by Kelly et al. (2007), who found that the TSST (VR) was appropriate to produce the activation of the HPA axis, although said activation was inferior to the one generated by a real audience. In contrast, we have found that the TSST (VR) is an appropriate task that can solve some of the limitations of the traditional TSST and becomes a useful tool in stress research.

Nonetheless, our study goes a step forward studying the different psychopathological, stress and personality variables related to the activation of the HPA

axis. On the one hand, psychopathological symptoms, such as *obsessions-compulsions* and *hostilities* were connected with the activation of the axis. Thus, a higher score in these scales was linked to a higher activation of the HPA axis in a psychosocial stressor. On the other hand, the responder group was found to score higher in extroversion than non-responders, which was contrary to the expected, as in a study by Dabbs et al. (1990), where a salivary cortisol sample was taken in 102 students in order to connect cortisol concentrations with personality features, participants with high cortisol levels scored lower in sociability. However, according to our results, people with higher scores in extroversion would look for the approval of others more than people with low score, activation being even more common in situations involving evaluative threats.

Finally, it is important to highlight that no factor related to virtual reality immersion was connected with the activation of the HPA axis, as no differences were found between the responder and the non-responder group in any of the variables implied in perception of virtual environment presence. Therefore, non activation of this axis observed in some subjects cannot be explained by the artificial nature that virtual environments are often attributed.

In the same line, a limitation of this study would be the characteristics of the selected sample, composed of physiotherapy students, a University degree related to students with a high academic performance, who are used to public speaking situations, due to oral expositions in class in front of their teachers and classmates. They may have had a chance to develop resources and strategies to counteract the physiological activation in a stressful situation. We hypothesize that activation of response to stress would be higher in a population with an academic level closer to the mean.

In conclusion, this is the first study to evaluate simultaneous activation of the two axes involved in response to stress, the sympathetic and the HPA axis, by means of the TSST (VR), together with other related variables. The findings of this study support the use of TSST (VR) paradigm as an appropriate experimental situation in laboratory research designs aiming to check the modulation of both stress axes.



## Capítulo 6

### **Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women?**

Santos-Ruiz, A., Peralta-Ramírez, M.I., García-Ríos, M.C., Muñoz-García, M.A., Navarrete-Navarrete, N., Pérez-García, M.

(Artículo original enviado, ver anexo III)

#### **Abstract**

Recently, several studies have shown how stress can affect an individual's decision-making process. The decision-making cognitive component could also be considered a coping resource available to individuals when faced with a stressful situation. We tested whether performance on the Iowa Gambling Task (IGT) could predict the subjects' responses to a subsequently presented psychosocial stressor. Because women have been shown to perform better than men on the IGT under the influence of psychosocial stress, we chose a sample of forty women to take the IGT before being exposed to a public speaking task in a virtual environment. The activation of the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis, involved in the stress response, was assessed by examining the levels of cortisol in the subjects' saliva at the following four stages: before the challenge, after the challenge, 10 minutes after the task and 20 minutes after the task. First, participants were divided into the following two groups: good (n = 24) and poor

(n = 16) performance on the IGT. The results showed statistically significant differences between the groups for pre-exposure cortisol levels and for cortisol levels 20 minutes after the exposure. Cortisol levels were significantly higher in the group with poor performance on the IGT. Good decision-making, which may be an important resource for coping with stress, could thus predict a lower HPA axis response to a psychosocial stressor.

**Keywords:** stress, decision-making, cortisol, TSST, virtual reality.

## **Introduction**

Executive function is one of the most important cognitive components for optimal personal development across many areas of our lives. The definition of executive function has been widely debated, claimed by some to be a unitary process and by others to be a set of cognitive processes. Many authors have defended the latter position (Baddeley, 1998, Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Davidson, 2002, Roberts, Robbins, & Weiskrantz, 1998; Stuss & Alexander, 2000; Stuss & Knight, 2002), defining executive function as an integration of the following processes: behavior production, working memory, planning, inhibition, flexibility, and decision-making (Verdejo-Garcia & Perez-Garcia, 2007). One of the most important of these processes is decision-making, which has been defined as the ability to select the most adaptive course of action for the organism from all of the possible alternatives (Bechara, et al., 2000). The *Iowa Gambling Task* (IGT) is the instrument most commonly used to measure decision-making (Bechara, 2004, Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). The IGT is a card game in which participants are granted an amount of play

money. This money will be converted into profit as the subject learns to avoid disadvantageous cards and select advantageous ones based on the feedback that the game gradually provides on gains and losses. The rules are implicit; every choice is completely ambiguous, and the subsequent choices must be made based on the emotional feedback from the previous ones.

Recently, several studies have suggested that the decision-making process is affected by stress and the hormone cortisol (Preston, Buchanan, Stansfield, & Bechara, 2007; Putman, Antypa, Crysovergi, & van der Does, 2010; Starcke, Wolf, Markowitsch, & Brand, 2008; Starcke, Polzer, Wolf, & Brand, 2011, Van den Bos, Hartevelt, & Stoop, 2009, Van Honk, Schutter, Hermans, & Putman, 2003). Among these studies, those by Preston et al. (2007) and Van den Bos et al. (2009) were the only ones to test whether psychosocial stress may affect performance on the IGT. On the one hand, Preston et al. (2007) found that when individuals executed the IGT while believing that they would subsequently need to make a speech (stress condition); they learned the contingencies of the test more slowly than individuals who had not been informed of the need to make a speech (stress-free condition). In addition, they also found gender differences, with stressed women making more advantageous decisions than stressed males. On the other hand, Van den Bos et al. (2009) found that higher levels of salivary cortisol after the *Trier Social Stress Test* (TSST; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) were associated with worse subsequent performance on the IGT in men. The opposite effect was found in women, where better performance in the IGT was correlated with mildly elevated cortisol levels after the TSST. In an earlier study, Van Honk et al. (2003) had linked the basal cortisol levels with IGT performance, finding an inverse relationship between basal cortisol levels and the selection of risky decks,

indicating that subjects with lower levels of cortisol showed more disadvantageous patterns of decision-making on the IGT.

However, although decision-making in stressful situations has been studied, nothing is known about how good and poor decision-makers face stress. In our opinion, when individuals have a number of resources for coping with stress, including that of being a good decision-maker, their subsequent response to a psychological stressor will be lower than that of a person with reduced stress coping skills. According to Lazarus and Folkman (1984), stress is defined as a particular relationship between the individual and its environment, where the environment is evaluated by the individual as being threatening or overwhelming to his or her resources and thus endangering his or her welfare. Along these lines, these authors argue that when the individual assesses a situation to be threatening (primary appraisal), he or she then analyzes the resources that he or she has available to deal with it (secondary appraisal). Subsequently, the individual makes a reassessment, where changes are introduced based on the new information about the environment or about their own coping resources. These evaluations interact, resulting in the perception of stress and the consequent physical and emotional response to it. Therefore, decision-making would be one of the resources available to the individual for coping with a situation perceived to be stressful or overwhelming (secondary assessment), causing the situation to be perceived to be a challenge rather than a threat.

Although different stress-reducing variables, such as social support, self efficacy, and coping styles, have been widely studied, nothing is known about how an individual's decision-making ability can affect his or her response to threatening or overwhelming situations. In this context, the objective of our study was to determine

whether people's decision-making skills can predict their subsequent response to stress, which we evaluated using a classic psychosocial stress test. For our study, we hypothesized that good performance on the IGT would predict a reduced activation in response to the TSST presented in a virtual environment. In this model, appropriate decision-making would be one of the coping resources that would help people experience a psychosocial stress situation less aversively, thereby decreasing their perception of threat. In addition, previous studies (Preston et al., 2007, van den Bos et al., 2009) have shown that the relationship between decision-making and psychological stress differs in men and women. Specifically, stressed women performed better on the IGT than men under similar circumstances. Therefore, we conducted this study only on female subjects. Our goal was to verify the aforementioned inverse relationship, i.e., to ask whether women with better decision-making skills experience less stress when faced with the task of public speaking.

## **Method**

### **Participants**

Forty Spanish women participated in this study, with an average of 28 years of age (SD=11.08) and 14 years of schooling (SD=1.74). The participants belonged to our university community, as either students, teachers or administrative and service personnel. Participants were recruited through posters, email and information provided in university classrooms. All participants signed informed consent forms to participate in this study, which was approved by the ethics committee of our university and performed according to the recommendations of the Declaration of Helsinki.

After providing information about the study, we conducted semi-structured interviews where we obtained socio-demographic data and evaluated the participants according to the inclusion criteria. To be admitted to the study, each woman had to have at least basic education and be free of hypertension, heart disease, neurological damage, obesity or any other type of clinical disease. We also controlled for the following variables: consumption of controlled drugs or other substances (alcohol, nicotine, amphetamines, barbiturates, methadone, muscle relaxants or lithium) and the use of contraceptives. The menstrual cycle was not taken into account, although it has been found that levels of salivary cortisol are higher in the luteal phase than in the follicular phase (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999; Kudielka & Kirschbaum, 2005). However, it has also been shown that the menstrual cycle does not affect performance on the IGT (Van den Bos, den Heijer, Vlaar, & Houx, 2007). In addition, to rule out psychopathology (clinical depression and anxiety), we excluded those subjects who scored two standard deviations above the mean on the Symptom Checklist -90-R (SCL-90-R, Derogatis, 1994).

## **Instruments**

**Pre-evaluation.** A number of instruments were applied in the initial evaluation, including the following: a semi-structured interview, the *Symptom Checklist SCL-90-R* (Derogatis, 1994), the *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS, Watson et al., 1988) and the *Iowa Gambling Task* (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). Through the semi-structured interview, we collected socio-demographic data and evaluated the participants according to the inclusion criteria outlined in the previous section. The *Symptom Checklist SCL-90-R*, was used to rule out possible

psychopathology in participants. It is a self-report scale consisting of 90 items with five response choices (0-4). The person must respond to questions about how they have felt over the past seven days, including the day of that the questionnaire is administered. The answers are evaluated and interpreted in terms of nine primary dimensions (somatization, obsessions and compulsions, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoia and psychoticism) and three global indices of psychological distress (Global Severity Index (GSI), Total Positive Symptoms (PS) and Positive Symptom Distress Index (PSDI)). Through the PANAS, we measured state variables (temporary fluctuations in mood) of positive and negative affectivity. We used the *state* measure from the Spanish version of Sandin (1999) before and after the stressful task (*PANAS state pre-* and *PANAS state post*). This instrument contains 20 items (10 for positive affect and 10 for negative affect) with a response format of 1 to 5. The values have the following meanings: 1=never, 2=almost never, 3=sometimes, 4=often and 5=almost always. Finally, subjects performed the *Iowa Gambling Task* (Bechara et al., 1994). This task has been used to assess decision-making in a wide variety of studies (Bechara, 2004). This computerized task simulates essential components of decision-making common to everyday life, the assessment of rewarding and punishing events under conditions of uncertainty and risk. For the task, subjects must choose between four decks of cards. Two of them provide a high and immediate gain but a great loss in the future (long-term loss), while the other two decks provide lower immediate gains but a smaller future loss (long-term gain). The participants do not initially know these deck characteristics. The program provides feedback about the consequences of the choice made. The purpose of the task is to try earn as much money as possible and to incur minimal loss when it is impossible to win. Therefore, in order to

win money in the task, the appropriate strategy is to consistently select more cards from the advantageous (long-term gain) than disadvantageous (long-term loss) decks. The primary dependent variable is the difference between the number of advantageous and disadvantageous choices in each of the five blocks of 20 trials of the task.

**Subsequent evaluation.** In this evaluation, we applied the *PANAS-state-Post* and the *Igroup Presence Questionnaire (IPQ)* (Schubert, Friedmann, & Regenbrecht, 2001). The IPQ is a scale used to measure the sense of presence experienced in a virtual environment. It consists of a global scale and the following three subscales: spatial presence, involvement, and experienced realism.

### **Trier Social Stress Test adapted for Virtual Reality - TSST (RV)**

This task is based on the traditional *Trier Social Stress Test (TSST)* (Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) and has been adapted into a virtual environment by Santos-Ruiz et al. (2010). It consists of the presentation of a virtual audience in a 3D display, complete with the sounds of the virtual environment being conveyed to the subjects through headphones and a microphone that is used to simulate the recording of the speech (at the end of the study, it is revealed to the participants that their speech was not recorded). The virtual reality task contains the same phases as the traditional TSST. The first phase (*anticipatory stress period*) consists of the initiation of the virtual environment where the person faces a curtain and hears the sound of the virtual room. For five minutes, the person must prepare a speech about his/her own qualities, so that the speech consists of exposing their strengths and flaws, and of explaining why the subject identifies with them. The second phase (*exposure period*) begins as the curtain rises and the audience appears (Figure 1). The subject must begin the speech, having

been informed earlier that it should last five minutes and that they should be careful about both the content and form of the information they would convey because the audience could react according to the quality of the presentation. Special emphasis was placed on the fact that they should speak continuously for the entire five minutes. After the second minute of the speech, a change takes place in the attitude of the virtual audience, who change from being an “interested audience” to a “restless audience”. This change occurs independently of the participant’s performance and continues until the end of the speech. Once the speech ends, the last stage (*the arithmetic task*) begins. This task consists of serially subtracting the number 13 from the number 1022 as quickly as possible for five minutes. The subject must re-start from 1022 if an error is made.

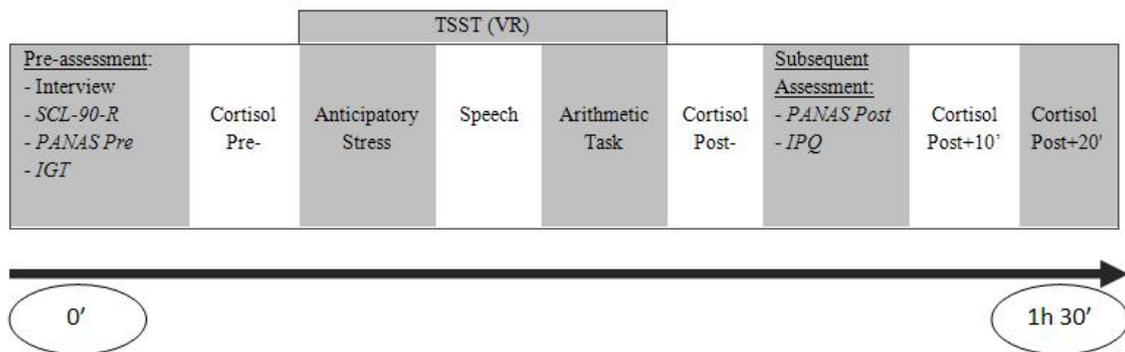


**Figure 1.** Virtual audience displayed during the speech

## **Procedure**

The study was scheduled around the diurnal cortisol curve, which shows that levels of salivary cortisol are more stable between 3:00 pm and 6:00 pm in the Spanish population (Santos-Ruiz et al., 2010).

We provided general information about the study to the participants at the beginning of the study. Subsequently, they signed the informed consent forms. We then conducted an assessment, where the following instruments were applied in this order: a semi-structured interview, the *Symptom Checklist SCL-90-R*, the *PANAS-State-Pre* and the *Iowa Gambling Task*. After this assessment, we explained the TSST (RV), collected the first salivary cortisol sample and began the stressful tasks (anticipatory stress, a situation of public speaking and arithmetic task). After the tasks, and once we collected the post-exposure cortisol sample, participants completed two questionnaires, the *PANAS-state-Post* and the *Igroup Presence Questionnaire*. The last two salivary cortisol samples were collected 10 and 20 minutes from the end of the task. This was followed by the disclosure to the participants that their speeches had not been recorded and that the aim of the study was not to analyze speech and arithmetic performance but to generate a stress response for later analysis. A diagram of the protocol of the TSST (RV) is shown in Figure 2.



**Figure 2.** Protocol used in the study: *Trier Social Stress Test* adapted for Virtual Reality.

**Note:** *SCL-90-R*=*Symptom Checklist SCL-90-R*; *IGT*=*Iowa Gambling Task*; *IPQ*=*Presence Questionnaire*; *TSST (VR)* =*Trier Social Stress Test adapted to Virtual Reality*; Cortisol Pre= Cortisol pre-exposure; Cortisol Post= cortisol post-exposure; Cortisol Post+10'= cortisol to 10 minutes after the exposure; Cortisol Post+20'= cortisol to 20 minutes after the exposure.

### **Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis**

The collection of salivary cortisol samples was performed using Salivette® Cortisol (Sarstedt, Numbrecht, Germany, Ref.51.1534), which consists of two small tubes and a small piece of cotton in one of them. Participants chewed the cotton for about 60 seconds, after which it was introduced into the *salivette* for analysis. The samples were analyzed at the San Cecilio Clinical University Hospital using the electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" method. This method is designed for use in Roche Elecsys 1010/2010 automated analyzers and in the Elecsys MODULAR ANALYTICS E170 module.

Four salivary cortisol samples were collected, distributed across four time points in the study. The first sample was collected after the explanation of the TSST (RV), (*cortisol pre-exposure*). Subsequently, upon completion of the three tasks (anticipatory stress, exposure and arithmetic task), the second sample was collected (*cortisol post-exposure*). The third sample was obtained 10 minutes after the completion of the task (*cortisol post +10*), whereas the last sample was collected 20 minutes after the end of the TSST (RV) (*cortisol post +20*).

### **Statistical analysis**

The independent variable was good or poor performance on the IGT. The subjects were divided into two groups according to whether their total score on the IGT was positive (good decision-makers) or negative (poor decision-makers).

In order to check whether there were confounding variables, we conducted two correlations (age and education) and two ANOVAs with respect to the measures of tobacco and menstrual cycle phase.

Secondly, to prove that the subjects with good and poor decision-making skills had similar scores on the assessed psychological variables, we conducted several T-tests for independent samples, with the independent variable being performance on the IGT (two levels: good vs. poor) and the dependent variables being scores on the scales of the *Symptom Checklist SCL-90-R*, on the dimensions of the *PANAS state (pre and post)* and on the *Igroup Presence Questionnaire* scales.

Third, in order to test differences in HPA axis activation in subjects with good and poor decision-making skills, we performed several t-tests on independent samples where we compared the cortisol levels of the two groups (good vs. poor performance in the IGT) at each of the four time points (*pre-exposure, post-exposure, post-+10', post-+20'*). Additionally, to check the activation of the HPA axis in each group (good vs. poor performance in the IGT); we conducted six t-tests for related measures. In each group, we compared the level of pre-exposure salivary cortisol with each of the three post-exposure levels.

## **Results**

### **Sample description**

First, we separated the sample into two groups, good and poor decision-makers. Subjects whose total IGT score was greater than zero composed the good decision-making group, as it reflected a predominance of advantageous selections (Bechara, 2004). The poor decision-making group was made up of individuals who received negative total IGT scores.

The socio-demographic, psychological and decision-making data of both groups are shown in Table 1.

Several independent samples t-tests were performed to determine whether there were significant differences between subjects with good and poor decision-making skills in terms of the psychological variables assessed (psychopathological symptoms from the *Symptom Checklist SCL-90-R*, positive and negative affects of *PANAS pre-and post -exposure*, and scales from the *Igroup Presence Questionnaire*). The results were statistically significant only for the *Psychoticism* subscale of the *SCL-90-R* ( $t = -2.437$ ,  $p < 0.020$ ), with higher scores in the poor decision-making group (58.75) compared to the good decision-making group (48.95). Nevertheless, both scores were within the normal range.

**Table 3.** Means and standard deviations of socio-demographic data, psychological variables and performance on the Iowa Gambling Task in both groups.

	<b>Good IGT Performance n=24</b>	<b>Poor IGT Performance n=16</b>
Age (years)	28.66 ± 11.90	27 ± 10
Schooling (years)	13.91 ± 1.76	14.50 ± 1.71
<i>Symptom Checklist SCL-90-R</i>		
Somatization	52.83 ± 5.94	56.31 ± 9.70
Obsessions and compulsions	58.79 ± 7.77	62.12 ± 9.40
Interpersonal sensitivity	56.58 ± 9.18	60.75 ± 11.49
Depression	49.91 ± 9.13	55.75 ± 10.51
Anxiety	53.00 ± 9.55	55.37 ± 11.56
Hostility	50.16 ± 7.06	52.93 ± 10.98
Phobic Anxiety	45.41 ± 11.29	43.43 ± 10.51
Paranoia	54.62 ± 9.16	56.75 ± 11.18
Psychoticism	48.95 ± 12.48	58.75 ± 12.39*
Global severity index	49.87 ± 10.09	55.25 ± 13.46
Total positive symptoms	55.83 ± 9.83	61.68 ± 13.05
Positive symptomatic malaise	47.45 ± 7.39	50.25 ± 6.44
<i>PANAS-State-Pre</i>		
Positive	26.54 ± 5.86	25.00 ± 6.05
Negative	22.20 ± 6.80	20.68 ± 6.91
<i>PANAS-Stado-Post</i>		
Positive	25.62 ± 5.96	21.93 ± 6.11
Negative	17.79 ± 4.98	18.00 ± 7.19
<i>Igroup Presence Questionnaire</i>		
General	0.12 ± 1.80	-0.31 ± 1.851
Spatial presence	1.16 ± 3.65	0.06 ± 4.56
Involvement	2.37 ± 4.96	0.56 ± 5.03
Experienced Realism	-3.00 ± 3.12	-2.87 ± 3.40
<i>Iowa Gambling Task</i>		
Performance block 1	-0.50 ± 3.92	-3.62 ± 2.65*
Performance block 2	0.25 ± 4.30	-2.25 ± 3.25
Performance block 3	2.75 ± 5.20	-3.37 ± 4.24*
Performance block 4	4.16 ± 8.27	-6.50 ± 3.54*
Performance block 5	6.58 ± 7.70	-4.75 ± 6.52*
Total Performance	13.25 ± 21.99	-20.00 ± 11.50*

\*p ≤ 0.05 = statistically significant differences between both groups.

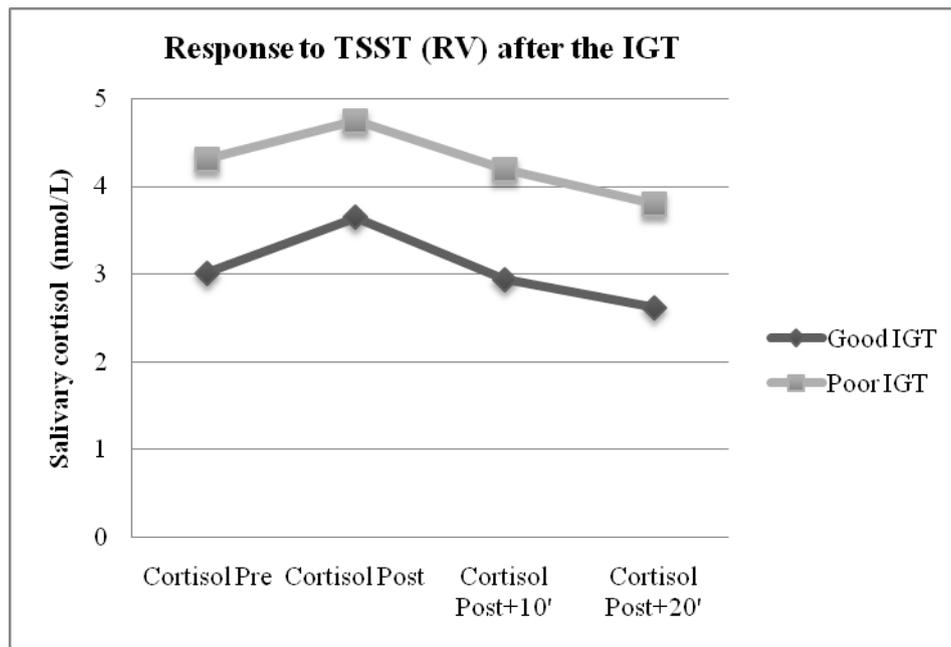
### Cortisol and confounding variables

To check whether there was a relationship between salivary cortisol and any confounding variables, we related age, education, tobacco consumption and menstrual

cycle phase with cortisol levels obtained in each of the four stages of collection. No significant correlation was found between age, use of tobacco or menstrual cycle phase and the levels of cortisol in the saliva at any of the times tested. In contrast, there was a significant correlation between education and cortisol pre-exposure levels ( $p < 0.033$ ), such that higher educational level was correlated with higher cortisol levels.

**Differences between the good and poor IGT performance groups in the activation of the HPA axis.**

To check whether there were differences in cortisol secretion between the two IGT performance groups (good and poor performance group), we conducted four independent sample t-tests, one for each of the four salivary cortisol samples. The results showed that there were significant differences between the two groups in pre-exposure cortisol levels ( $t = -2.26$ ,  $p < 0.029$ ), with the poor performance group having higher cortisol secretion levels (4.3 nmol/L vs. 3.01 nmol/L, poor and good performance groups, respectively). There were also differences between the two groups at 20 minutes after speech ( $t = -2.1$ ,  $p < 0.039$ ), again with the poor performance group showing higher cortisol secretion levels (3.79 nmol / L vs. 2.62 nmol / L, poor and good performance groups, respectively). No differences were found between the two groups at the other two time points (post-exposure and 10 minutes after exposure). In general, the group with poor performance on the IGT had higher levels of salivary cortisol than the group with good performance over the four time points studied. This is represented in Graph 1.



**Graph 1.** Cortisol levels in saliva in response to the TSST (RV) after the execution of the *Iowa Gambling Task*.

On the other hand, intra-subject results for the group with good performance on the IGT showed that pre-exposure and post-exposure cortisol levels had marginally significant differences and pre-exposure and 20 minutes post-exposure cortisol levels were significantly different. In the group with low performance on the IGT, significant differences were found between pre-exposure cortisol and cortisol 20 minutes following exposure; however, no differences were observed at any other time points (see Table 2).

**Table 2.** Intrasubject analysis of cortisol levels in saliva (nmol / L) in subjects with good and poor performance in the Iowa Gambling Task (IGT).

	<b>Cortisol pre-exposure Mean (SD)</b>	<b>Cortisol post-exposure Mean (SD)</b>	<b>T<sub>0</sub> p</b>	<b>Cortisol 10' post-exposure Mean (SD)</b>	<b>T<sub>1</sub> p</b>	<b>Cortisol 20' post-exposure Mean (SD)</b>	<b>T<sub>2</sub> p</b>
<b>Good IGT Performance</b>	3.010 (1.458)	3.645 (2.367)	0.06†	2.941 (1.699)	0.75	2.617 (1.384)	0.02*
<b>Poor IGT Performance</b>	4.307 (2.164)	4.750 (2.811)	0.12	4.191 (2.646)	0.69	3.796 (2.112)	0.02*

Note: T<sub>0</sub>=comparison of pre- and post-exposure cortisol; T<sub>1</sub>= comparison of pre- and 10' post- exposure cortisol; T<sub>2</sub>= comparison of pre- and 20' post- exposure cortisol.

\*p≤0.05 = statistically significant result

†p≤0.06 = moderately significant result

## Discussion

The main findings of this study demonstrate significant differences between people with good and poor decision-making skills in the levels of pre-exposure salivary cortisol and cortisol 20 minutes after exposure to a psychosocial stressor presented in a virtual environment. The results also show that the group with worse IGT performance showed higher levels of salivary cortisol than the group with good performance at all times of salivary cortisol collection (pre-exposure, post-exposure and 10 and 20 minutes after the stressor), with the differences being statistically significant at the beginning of exposure and 20 minutes after the end of the exposure.

Previous studies have found that basal levels of cortisol were associated with disadvantageous patterns of decision-making on the IGT (van Honk et al., 2003). However, increased levels of salivary cortisol due to a psychosocial stressor have been shown to improve subsequent performance in the Iowa Gambling Task in women (van den Bos et al., 2009). However, when we explored the inverse relationship, i.e., the implications of decision-making for the perception of stress, we found that there were differences in the basal levels of cortisol among those with good and poor decision-

making skills, as well as in the rest of the time points tested, being higher the cortisol levels of the poor IGT performance group.

In our opinion, the differences in cortisol secretion are due to the fact that people who face a stressful situation and have more personal resources (secondary appraisal) perceive stressful situations to be a challenge instead of a threat, which results in less physiological arousal in response to a psychosocial stressor. We argue that in the assessments by Lazarus and Folkman (1984), where the individual makes an assessment of both the threatening situation and his or her own coping resources, one such resource would be the decision-making component, which is defined as the ability to select the most adaptive course of action for the organism among all possible alternatives (Bechara, et al., 2000). This component would favor a decreased perception of stress and result in a reduced reaction to it, which would be reflected in lower secretion of salivary cortisol.

This is the first study to address how decision-making can be a regulating factor of stress perception. All subjects in this study were women. Future research should therefore examine whether the effect found here also generalizes to men, as it would be interesting to make the comparison between the sexes. In order to gain a deeper understanding of this relationship, it would also be interesting to see how other components of executive function, such as updating, cognitive flexibility, and change of criteria relate to perception of psychological stress.

In conclusion, decision-making is related to the stress response measured through cortisol levels in saliva. Several studies have shown that the response to stress affects decision-making on the IGT in women and men, with the latter group being the most affected. We found that poor performance by women on the IGT predicts a greater

response to a subsequently presented psychosocial stressor. This suggests the need to develop programs for coping with stress, which would provide additional stress-management resources, including cognitive components such as the decision-making resource, thereby reducing the physiological response to stress.



## Capítulo 7

### **Mecanismos alterados en la respuesta al estrés en pacientes con lupus eritematoso sistémico**

*(Mechanisms altered in the response to stress in patients with Systemic Lupus Erythematosus)*

Santos-Ruiz, A., García-Ríos, M.C., Blazquez-Ortiz, A., Navarrete-Navarrete, N., Callejas-Rubio, J.L., Sabio, J.M., Ortego-Centeno, N., Jimenez-Alonso, J., Muñoz-García, M.A., Peralta-Ramírez, M.I.

(Artículo original en proceso de envío)

### **Resumen**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, en la que está ampliamente demostrado el empeoramiento de los síntomas a causa del estrés cotidiano. Una posible explicación es la alteración en el funcionamiento de los ejes implicados en la respuesta al estrés: eje hipotalámico-hipofisario adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático en los pacientes con LES. Para comprobar esto, en este estudio hemos comparado la respuesta al estrés de ambos ejes en pacientes con LES (con y sin tratamiento corticoideo) con respecto a controles sanos. Las participantes

fueron 33 mujeres con LES bajo tratamiento corticoideo (grupo LES-TC), 24 mujeres con LES sin tratamiento corticoideo (grupo LES-noTC) y 33 controles sanas (grupo CS). Con el fin de inducir estrés psicosocial, usamos una versión modificada de la *Trier Social Stress Test* adaptada a un paradigma de realidad virtual. Como medida del eje HHA se tomaron cuatro muestras de cortisol en saliva en diferentes momentos temporales de la tarea (pre-exposición, post-exposición, post-exposición+10min, post-exposición+20min). Para evaluar la respuesta al estrés del sistema nervioso simpático se registraron las respuestas de conductancia de la piel durante la exposición al estresor. Los resultados encontrados mostraron que los tres grupos tenían diferente funcionamiento del eje HHA frente al estresor (grupo\*momento,  $F = 2,429$ ,  $p = 0,027$ ). En concreto, mientras que el grupo CS presentó la esperada activación del HHA ante este tipo de estresor, ni los pacientes LES-TC ni el grupo de LES-noTC presentaron dicha activación manteniendo su secreción constante en los cuatro momentos evaluados. Las respuestas de conductancia de la piel fueron similares en los tres grupos de sujetos frente al estresor. En conclusión, se encontró una respuesta del eje HHA alterada ante el estrés en los pacientes con LES, la cual podría explicar porqué estos pacientes experimentan un empeoramiento de la sintomatología a causa del estrés.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, estrés psicosocial, eje hipotalámico-hipofisario adrenal, sistema nervioso simpático, TSST, realidad virtual.

### **Abstract**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, which has been linked to worsening of symptoms due to psychosocial stress (Peralta-Ramírez et al., 2004). A

possible cause is the poor functioning of the stress-related axes, which are the hypothalamic-pituitary adrenal axis (HPA) and the sympathetic system, in SLE patients. In this study, we compared the activity of both axes in SLE patients (with or without corticoid treatment) and healthy controls, by exposing subjects to a public speaking task that would reveal differences between groups. Participants were 33 women with SLE under treatment with corticoids (SLE-CT group), 24 SLE patients without corticoid treatment (SLE-noCT group), and 33 age-matched healthy controls (HC group). In order to induce psychosocial stress, we used a modified version of the Trier Social Stress Test (TSST, Kirschbaum et al., 1993), which was adapted to a virtual reality environment. Four samples of salivary cortisol, extracted at various times throughout the task (pre-challenge, post-challenge, and 10 and 20 minutes after task completion), were taken as measures of HPA axis activation. To test the response of the sympathetic system to stress, we recorded skin conductance responses (SCRs) during the task. The groups showed distinct functioning in the HPA axis in response to the stressor (group X time effect,  $F = 2.360$ ,  $p = 0.03$ ). Specifically, whereas the HC group obtained the normal response to this type of stress, the SLE-CT and SLE-noCT patients did not show stress reactivity. Nevertheless, the sympathetic activation was similar in all the groups evaluated. In conclusion, we observed differences in HPA axis activity among groups that could explain why SLE patients experience an aggravation of their symptoms in stressful situations.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, psychosocial stress, hypothalamic-pituitary adrenal axis; sympathetic nervous system; TSST, virtual reality.

## **Introducción**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares, y cuyo resultado es la afectación de múltiples órganos y sistemas, cursando con un amplio espectro de manifestaciones clínicas (Smith y Gordon, 2010). La prevalencia de LES es mayor en mujeres que en hombres, estableciéndose una relación de 9 mujeres por cada hombre, por este motivo los factores hormonales se consideran una de las posibles causas. Otros factores identificados por su papel exacerbador de la enfermedad son los genéticos y los ambientales (luz ultravioleta, metales pesados y estrés psicosocial), siendo en definitiva la interacción entre todos estos factores la que daría lugar a una reacción inmunológica con producción no controlada de autoanticuerpos.

Entre los factores ambientales relacionados con el LES se encuentra el estrés. En concreto, diversas investigaciones han identificado el estrés psicosocial como exacerbador de la sintomatología lúpica (Adams y cols., 1994; Birmingham y cols., 2006; Da Costa y cols., 1999; Jacobs y cols., 2001; Schubert y cols., 1999; Schubert y cols., 2003; Pawlack y cols., 1999; Peralta-Ramírez y cols., 2004; Peralta-Ramírez, Jiménez-Alonso, y Pérez-García, 2009; Wekking y Vingerhoets, 1991). Por otro lado, es importante destacar que según los hallazgos de estos estudios, es el estrés cotidiano y no tanto los eventos vitales estresantes, el que más se relaciona con el empeoramiento del curso de la enfermedad.

Sin embargo, aunque han sido ampliamente demostrados los efectos perjudiciales del estrés psicológico en el LES, aun no se conocen los mecanismos subyacentes a este empeoramiento. Una de las explicaciones propuestas es que los

pacientes con LES presentan una alteración de los sistemas de respuesta ante el estrés: sistema nervioso autonómico y eje hipotalámico-hipofisario adrenal (HHA). Ambos sistemas están relacionados directamente con el funcionamiento del sistema inmune, por lo que la disfunción en uno de ellos produciría un desajuste en el sistema inmune en respuesta al estrés (Eskandari, Webster, y Sternberg, 2003). En base a esto se ha establecido la hipótesis de que el efecto del estrés en las enfermedades autoinmunes se debe a una inadecuada activación de los ejes ante un evento estresante.

De forma más detallada hay que decir que tras la presentación de distintos tipos de estresores (fisiológico, sensorial, cognitivo o psicosocial) ha sido observado un adecuado aumento en la respuesta del sistema simpático en pacientes con LES, mostrando un incremento en frecuencia cardíaca y presión diastólica y sistólica (Glück y cols., 2000; Hogart y cols., 2002; Shalimar y cols., 2006), siendo similar en personas sanas. En otro estudio, ante un estresor psicosocial como es el de hablar en público, Pawlack y cols. (1999) encontraron que tanto los pacientes con LES como los controles sanos presentaban la misma respuesta cardiovascular, aunque el grupo LES mostró niveles de noradrenalina inferiores.

Por otro lado, lo que sí parece ampliamente demostrada es una alteración en la activación del eje HHA en pacientes con LES. En esta línea, Van der Goes y cols. (2011), tras medir los niveles de cortisol diurno en pacientes con LES, con Síndrome de Sjögren y mujeres sanas, encontraron que eran aquellos pacientes con SLE y Síndrome de Sjögren con niveles menores de velocidad de sedimentación globular quienes presentaban niveles inferiores de cortisol al despertar. Diversos tipos de estresores han mostrado inducir una respuesta diferente del eje HHA en pacientes con LES y personas sanas, indicando que los niveles de cortisol posteriores a un estresor cognitivo

(Hinrichsen y cols., 1992), fisiológico (Zietz y cols., 2000), y de ejercicio físico exhaustivo (Pool y cols., 2004) fueron inferiores en pacientes con LES en comparación con personas sanas.

Ya que el sistema simpático y el eje HHA se encuentran interrelacionados con el sistema inmune, la desregularización de cualquiera de los dos primeros podría conducir alteración de la respuesta inmune. Asimismo, el hecho de que el sistema inmune esté alterado, como ocurre en las enfermedades autoinmunes, puede estar asociado con el fallo en la activación de los dos sistemas mencionados. En principio, los agentes estresantes físicos y psicológicos parecen ser la causa de una temprana activación inmune, ya que durante los primeros treinta minutos de la aparición de la situación estresante se produce la activación del sistema nervioso simpático y del eje HHA, el cual segrega los glucocorticoides, y se produce un aumento de la inmunidad innata (Sapolsky, Romero, y Munck, 2000). Este aumento de la inmunidad favorecerá la activación de las partes del sistema inmune que nos ayudarán en el enfrentamiento con el estresor a corto plazo. Sin embargo, cuando el estrés se prolonga durante más tiempo, el sistema nervioso y los glucocorticoides tienen el efecto contrario, la supresión de la inmunidad, desmontando activamente la actividad del sistema inmune. Según la hipótesis de Munck y cols. (1984), tras el incremento de la inmunidad innata es necesaria esta posterior inmunosupresión por parte de los glucocorticoides, haciendo descender la actividad del sistema inmune a los niveles basales, y evitando así el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune. Si en la exposición a un estresor, se produce un fallo en la inmunosupresión posterior, el organismo no volvería a los niveles normales de funcionamiento inmune, por lo que podría desencadenar la autoinmunidad, de manera que el organismo no distinguiría sus propias células de los agentes patógenos

y las atacaría. Además, experimentar numerosos agentes estresantes transitorios, que provoquen las continuas subidas y bajadas del sistema inmune aumentaría el riesgo de autoinmunidad. Esta perspectiva está en la línea de los hallazgos de Birmingham y cols. (2006) quienes encontraron que los pacientes que tenían más picos repetidos de estrés auto-percibido, parecían más vulnerables a desencadenar un brote lúpico, que aquellos pacientes que generalmente presentaban mayores niveles de estrés, pero éste era mantenido.

Por tanto, si extrapolamos el modelo de Munck sobre estrés y autoinmunidad, a los dos ejes de respuesta al estrés, sistema autonómico y eje HHA, el efecto devastador de la respuesta al estrés en las enfermedades autoinmunes se produciría por una desregulación de ambos dos ejes. De modo que las personas con enfermedades autoinmunes tendrían una activación autonómica normal, o incluso más alta que las personas sin enfermedad, cosa que han encontrado estudios anteriores (Hinrichsen y cols., 1992; Hogarth y cols., 2002; Jacobs y cols., 2001; Pawlack y cols., 1999; Shalimar y cols., 2006), sin embargo, tendrían una respuesta del eje HHA menor o más tardía que las personas sanas (Hinrichsen y cols., 1992; Pool y cols., 2004; Zietz y cols., 2000), no reduciendo por tanto, de una forma adecuada, su incremento de respuesta inmunológica.

En definitiva, no se ha realizado ninguna investigación en humanos para demostrar los hallazgos de Munck en el contexto del LES explorando las diferencias entre las personas sanas y personas con LES en el disparo de los dos ejes de respuesta al estrés de forma no invasiva que expliquen el porqué del empeoramiento de los síntomas de dicha enfermedad en situaciones de estrés psicológico. Asimismo, el estudio de esta relación debería realizarse a través de un estresor que haya demostrado la capacidad de

provocar la respuesta en ambos ejes como es el estresor psicosocial (Brouwer y cols., 2010). Por tanto, el objetivo principal de esta tesis será comprobar la diferencia entre personas sanas y pacientes con LES en su respuesta al estrés, de manera no invasiva y utilizando un estresor psicosocial ampliamente avalado, *Trier Social Stress Test (TSST*, Kirschbaum, Pirke, y Hellhammer, 1993), pero con tecnología de última generación: Realidad Virtual.

## Método

### Participantes

Noventa mujeres participaron en esta investigación, divididas en 3 grupos: 34 pacientes con LES bajo tratamiento con corticoides (grupo LES-TC), con media de edad 34 años (DT=11,25) y de escolaridad 11 años (DT=3,54); 23 pacientes con LES sin dicho tratamiento (grupo LES-noTC), con media de edad 37 años (DT=10,19) y de escolaridad 14 años (DT=3,59); y 33 controles sanas (grupo CS), con media de edad 34 años (DT=12,38) y de escolaridad 14 años (DT=3,03). Las pacientes con LES fueron seleccionadas en las consultas de enfermedades autoinmunes del “Hospital Universitario Virgen de las Nieves” y “Hospital Universitario Clínico San Cecilio” de Granada (España), y cumplían al menos 4 criterios de la American Rheumatism Association (ARA) para el diagnóstico de LES. La duración media de evolución de la enfermedad fue calculada en ambos grupos de pacientes, así como el SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) y el índice de daño SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology*). La cantidad de corticoides acumulada fue calculada para ambos grupos de pacientes. En el grupo LES-noTC se incluyeron a aquellas pacientes que no tomaban

corticoides o inmunosupresores en los 6 meses anteriores al estudio. Las mujeres sanas procedían del personal laboral de los hospitales y de la Universidad de Granada. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado para participar en este estudio, el cual ha sido aprobado por los comités éticos locales, y llevado a cabo según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Tras la información sobre el estudio, se llevó a cabo una entrevista semiestructurada, donde se obtenía información de los datos socio-demográficos, así como sobre los criterios de inclusión. En los tres grupos, serían admitidas en el estudio aquellas mujeres que hubieran realizado como mínimo la enseñanza básica, que no padecieran enfermedades cardiovasculares graves, historia de otra enfermedad autoinmune o daño neurológico grave y que no estuvieran bajo tratamiento anticonceptivo. Las mujeres que presentaban abuso de alcohol u otras drogas fueron excluidas del estudio. El ciclo menstrual fue registrado, aunque no fue posible controlarlo, a pesar de que se ha observado que los niveles de cortisol en saliva son más altos en la fase lútea que en la fase folicular (Kirschbaum y cols., 1999; Kudielka y Kirschbaum, 2005).

## **Instrumentos**

*Entrevista semi-estructurada:* La entrevista semi-estructurada recogía información sobre datos sociodemográficos, así como sobre los criterios de inclusión expuestos en el apartado anterior.

*Inventario de síntomas SCL-90-R* (Derogatis, 1994): usado para valorar la posible psicopatología de las participantes. Es una escala de autoinforme formada por 90 ítems, con cinco alternativas de respuesta (0-4). La persona debe responder en

función de cómo se ha sentido durante los últimos siete días, incluyendo el día de la administración del inventario. Se evalúa e interpreta en función de nueve dimensiones primarias (somatizaciones, obsesiones y compulsiones, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo) y tres índices globales de malestar psicológico [Índice Global de Severidad (GSI), total de síntomas positivos (PS), y malestar sintomático positivo (PSDI)].

*Escala Analógica Visual:* valoración subjetiva de estrés experimentado de 0 (nada) a 10 (extremadamente).

*Escalas PANAS Rasgo y Estado (Positive and Negative Affect Schedule: PANAS;* Watson, Clark, y Tellegen, 1988), versión española de Sandín y cols. (1999): Se utilizaron las escalas de afecto positivo y negativo de rasgo y estado (fluctuaciones transitorias en el ánimo). Antes de la tarea estresante se presentaron el PANAS Rasgo y el PANAS Estado. Después de la tarea se presentó de nuevo el PANAS Estado, para comprobar los cambios en el afecto a causa del estresor. Este instrumento contiene 20 ítems (10 para el afecto positivo y 10 para el afecto negativo) con un formato de respuesta de 1 a 5. Los valores tienen el significado siguiente: 1 = nunca, 2 = casi nunca, 3 = a veces, 4 = frecuentemente y 5 = casi siempre.

*Inventario de Vulnerabilidad al Estrés* (Beech, Burns, y Scheefield, 1986) en versión española validada por Robles-Ortega, Peralta-Ramírez y Navarrete-Navarrete (2006): Este inventario está compuesto por 22 ítems y evalúa cuál es la predisposición del individuo a verse influenciado por el estrés percibido. En cuanto a la fiabilidad, se ha encontrado un alfa de Cronbach de 0,87. Respecto a la validez convergente, los resultados muestran una correlación estadísticamente positiva ( $p < 0,01$ ) con otros

instrumentos de evaluación: STAI-R, Inventario de Depresión de Beck, Escala de Síntomas Somáticos y SRLE.

*Escala de Estrés Percibido* (Perceived Stress Scale, EEP) de Cohen, Kamarak, y Mermeistein (1983), en versión española por Remor y Carroble (2001): instrumento de autoinforme que evalúa el nivel de estrés percibido y el grado en que las personas encuentran que su vida es impredecible, incontrolable o está sobrecargada, aspectos que han sido repetidamente confirmados como componentes centrales del estrés. Consta de 14 ítems con 4 opciones de respuesta, la mayor puntuación corresponde al mayor estrés percibido. La versión española de la EEP (14-ítems) demostró una adecuada fiabilidad (consistencia interna 0,81 y test- retest 0,73), validez concurrente y sensibilidad (Remor, 2006).

*Inventario de Síntomas de Lupus* (Peralta-Ramírez y cols., 2007): Este inventario mide los síntomas lúpicos experimentados por los pacientes en un día concreto. Consta de 7 ítems en los que se tiene que puntuar de 0 a 10 la percepción de ese síntoma por parte de los pacientes ese día. Los síntomas incluidos son: pérdida de apetito, malestar general, dolor de las articulaciones, cansancio o fatiga, erupciones cutáneas, dolor abdominal y dificultad para respirar. Este instrumento presenta una alta consistencia interna con un  $\alpha$  de Cronbach de 0,86, además el análisis de contingencia muestra un alto acuerdo entre el informe médico y las puntuaciones en dicho test.

*Lupus Quality of Life* (McElhone y cols., 2007) en versión española por González-Rodríguez et al. (2010): este cuestionario mide la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en adultos con LES. Nos proporciona 5 dominios (salud física, salud emocional, imagen corporal, carga a los otros y relaciones sexuales), valorados desde 0 (peor CVRS) a 100 (mejor CVRS). Cuenta con una alta consistencia interna con

un  $\alpha$  de Cronbach de 0,97, además presenta una alta validez convergente con el cuestionario de salud *SF-36*, cuyas correlaciones obtuvieron un nivel de significación superior a 0,02.

*Cuestionario de Personalidad para Adultos, EPQ-A* (Eysenck y Eysenck, 1997): Se trata de un cuestionario compuesto por 94 ítems en modalidad de respuesta Si-No. Nos aporta información sobre tres variables de personalidad: *neuroticismo*, *extraversión* y *psicoticismo*, además de una cuarta escala de *sinceridad*. Dispone de una fiabilidad y validez satisfactorias.

*Cuestionario de Presencia Igroup (IPQ)*; Schubert, Friedmann, y Regenbrecht, 2001): Escala para medir el sentido de presencia experimentada en un ambiente virtual. Consta de una escala global y 3 subescalas, denominadas: presencia espacial, implicación, y realismo experimentado.

### **Trier Social Stress Test adaptada a Realidad Virtual - TSST (RV)**

Esta tarea está basada en la tradicional *Trier Social Stress Test* (TSST; Kirschbaum y cols., 1993), y ha sido adaptada en un entorno virtual por Santos-Ruiz y cols. (2010). Consistió en la presentación de una audiencia virtual en una pantalla 3D, complementada con la audición de los sonidos del entorno virtual a través de unos auriculares, y un micrófono que se utilizó para simular la grabación del discurso (al finalizar el estudio se desvelaba a las participantes que su discurso no había sido grabado). La tarea en realidad virtual contenía las mismas fases que la TSST tradicional. En la primera fase (*período de estrés anticipatorio*) se iniciaba el ambiente virtual, en el cual la persona se encontraba frente a un telón, escuchando el sonido de la sala virtual. Durante 5 minutos, la persona debía preparar un discurso sobre sus propias cualidades,

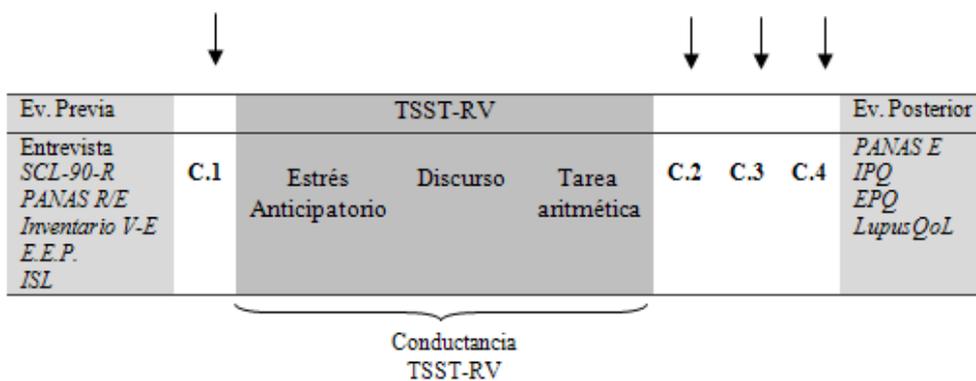
de manera que el discurso lo realizaría exponiendo cuáles eran sus virtudes/defectos. Al levantarse el telón y aparecer la audiencia virtual, comenzaba la segunda fase (*período de exposición*). El sujeto debía realizar el discurso, y mantenerlo durante 5 minutos. A partir del minuto 2 del discurso, se generaba un cambio en la actitud de la audiencia virtual, pasando de “audiencia interesada” a “audiencia inquieta”, siendo este cambio independiente de la ejecución del participante y manteniéndose así hasta el final del discurso. Una vez finalizado el discurso, comenzaba la última fase, la *tarea aritmética*, consistente en restar serialmente el número 13 desde 1022, tan rápido como fuera posible durante los últimos 5 minutos. En caso de error debía comenzar de nuevo desde el 1022. La duración total de la tarea fue de 15-20 minutos, tiempo necesario para que se active el eje hipotalámico-hipofisiario adrenal.

### **Procedimiento**

El horario del estudio fue fijado en base a la curva de cortisol diurno, la cual muestra niveles de cortisol en saliva más estables entre las 15.00 y las 18.00 p.m. en población española (Santos-Ruiz y cols., 2010).

Al comienzo del estudio, se proporcionó información general a las participantes a cerca del estudio, tras lo que firmaron el consentimiento informado. En primer lugar, se llevó a cabo una evaluación previa, donde se aplicaron los siguientes instrumentos en este orden: entrevista semiestructurada, *Inventario de Síntomas SCL-90-R*, *PANAS Rasgo* y *PANAS Estado (pre-)*, el *Inventario de Vulnerabilidad al Estrés* y la *Escala de Estrés Percibido*. Pasada esta evaluación, se tomó la primera muestra de cortisol en saliva, se inició el registro de conductancia y comenzó la tarea estresante (estrés anticipatorio, discurso, y tarea aritmética). Al finalizar la tarea, y una vez recogido el

cortisol post-exposición, los participantes completaron el *PANAS-Estado (post-)* y el *Cuestionario de Presencia Igroup*. Las dos últimas muestras de cortisol en saliva se recogieron pasados diez y veinte minutos del fin de la tarea, lo que dio paso a desvelar a los participantes que su discurso no había sido grabado, y que el objetivo del estudio no era analizar su desempeño en el discurso y tarea aritmética, sino generar una respuesta al estrés, para su posterior análisis. Puede verse el diagrama del protocolo de la TSST (RV) en la figura 1.



**Figura 1.** Paradigma de inducción al estrés en pacientes con LES y personas sanas, momentos de recogida de cortisol y de registro de la conductancia de la piel.

**Nota:** Ev. Previa= evaluación previa; SCL90-R= *Inventario de Síntomas SCL-90-R*; PANAS RE= *Escalas PANAS Rasgo y Estado*; Inventario V-E= *Inventario de Vulnerabilidad al Estrés*; E.E.P.= *Escala de estrés percibido*; ISL= *Inventario de Síntomas de Lupus*; C.1=medida cortisol pre-exposición; C.2=medida cortisol post-exposición; C.3=medida cortisol a los 10 minutos del fin del estresor; C.4=medida cortisol a los 20 minutos del fin del estresor; TSST-RV=Trier Social Stress Test adaptada a Realidad Virtual; IPQ= *Cuestionario de Presencia Igroup*; EPQ= *Cuestionario de Personalidad EPQ*; Lupus QoL= *Lupus Quality of Life*.

### Evaluación del eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA)

La recogida de las muestras de cortisol en saliva, se realizó a través del uso de Salivette® Cortisol (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Alemania, Ref.51.1534), compuestos por dos pequeños tubos y una pequeña pieza de algodón que alberga uno de ellos. Los participantes masticaron durante aproximadamente 60 segundos el algodón, tras lo cual lo introdujeron en el *salivette* para su posterior análisis. Las muestras fueron analizadas en el Hospital Clínico Universitario San Cecilio, a través del método de 150

inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" y está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Roche Elecsys 1010/2010 y en el módulo Elecsys MODULAR ANALYTICS E170.

Cuatro muestras de cortisol en saliva fueron recogidas, distribuyéndose en 4 momentos temporales del estudio. Al finalizar la explicación de la TSST (RV), se tomó la primera muestra de cortisol en saliva (*cortisol pre-exposición*). En segundo lugar, una vez finalizado el paradigma TSST (RV) se recogió la segunda muestra (*cortisol post-exposición*). La tercera muestra se obtuvo a los 10 minutos de finalizar la tarea (*cortisol post+10 min*), y la última muestra a los 20 minutos del final de la TSST (RV) (*cortisol post+20 min*).

### **Evaluación del eje sistema simpático**

El registro psicofisiológico se realizó mediante el sistema Biopac modelo MP150WSW, con las unidades de adquisición MPA150A, ECG100C, GSR100C y PPG100C, junto con el programa de adquisición ACK150 (Biopac). Se ejecutó un registro continuo de la conductancia de la piel, a través de dos electrodos colocados en la palma de la mano y conectados al registro Biopac.

Se registraron las respuestas de conductancia de la piel durante toda la realización de la tarea, diferenciando 3 momentos: estrés anticipatorio (5 minutos), discurso ante la audiencia virtual (5 minutos) y tarea aritmética (5 minutos).

## **Análisis estadísticos**

En primer lugar, para comprobar que los tres grupos estaban igualados en las variables socio-demográficas y psicológicas evaluadas, se llevaron a cabo diferentes ANOVAs, donde la variable independiente era el grupo (LES-TC, LES noTC y CS) y las variables dependientes la edad, la escolaridad y las puntuaciones obtenidas en las diferentes subescalas del *Inventario de Síntomas SCL-90-R*, en las dimensiones del *PANAS Rasgo*, en el *Inventario de Vulnerabilidad al Estrés*, en la *Escala de Estrés Percibido*, en las dimensiones del *Cuestionario de Personalidad para Adultos EPQ-A*, en el *Inventario de Síntomas de Lupus*, en las dimensiones del *LupusQoL* y en las subescalas del *Cuestionario de Presencia Igroup*.

Con el objetivo de comprobar si existían variables de confusión, las cuales influyeran en las respuestas del eje HHA y del sistema autonómico ante el estresor, se llevaron a cabo 2 correlaciones con respecto a edad y escolaridad y 2 análisis a través del modelo lineal general de medidas repetidas comparando los cuatro momentos de recogida de cortisol con las variables fumador/no-fumador y fase del ciclo menstrual.

En tercer lugar, con el objetivo de comprobar el efecto de interacción con respecto a la activación simpática ante el estresor, se llevó a cabo el modelo lineal general de medidas repetidas con 3 niveles (estrés anticipatorio, discurso y tarea aritmética), donde la variable independiente eran los tres grupos (LES-TC, LES-noTC y CS).

En cuarto lugar, para el estudiar la activación del eje HHA en los tres grupos se llevaron a cabo diversos análisis. Para probar el efecto de interacción en la activación del eje HHA ante el estresor, hicimos un ANOVA mixto 3x(4), teniendo el primer factor entre grupos independientes tres niveles (LES-TC, LES-noTC y CS) y un segundo

factor intrasujeto de medidas repetidas con cuatro niveles (*pre-exposición, post-exposición, post-exposición+10min, post-exposición+20min*). Por otro lado, en el caso de la existencia de interacción, y con el fin de comprobar las diferencias entre-grupos en la activación de ambos ejes ante el estresor, se llevaron a cabo diferentes pruebas de Kruskal-Wallis, dado que no se cumplía el supuesto de homogeneidad de las varianzas, y se compararon los niveles de cortisol de los tres grupos grupos en cada uno de los cuatro momentos temporales. Por último, para comprobar la activación del eje HHA dentro de cada grupo (LES-TC, LES-noTC y CS), se llevaron a cabo 6 pruebas T para muestras relacionadas, comparando en cada grupo el nivel de cortisol en saliva pre-exposición, con cada uno de los 3 niveles post-exposición.

Por último, para evaluar el efecto de la tarea estresora sobre los afectos positivos y negativos, se llevó a cabo un análisis mixto de medidas repetidas con 2 niveles (*pre-exposición y post-exposición*), teniendo la variable independiente los tres grupos (LES-TC, LES-noTC y CS).

## **Resultados**

### **Descripción de la muestra**

Los datos socio-demográficos y psicológicos de los pacientes LES-TC, LES-noTC, y controles sanos se muestran en la Tabla 1. Los resultados mostraron que los tres grupos estaban igualados en la variable edad, aunque diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas para la variable escolaridad entre el grupo LES-TC y los CS, y entre los pacientes LES-TC y LES-noTC, siendo la media de edad superior en el grupo LES-TC. Con respecto a las variables psicológicas, la vulnerabilidad al estrés fue significativamente mayor en el grupo LES-TC que en el grupo CS, tal resultado fue

encontrado también para el neuroticismo del *EPQ-A* y para las variables ansiedad fóbica y PSDI del *SCL-90-R*. Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en la variable somatizaciones del *SCL-90-R*, donde las mayores puntuaciones fueron presentadas por el grupo LES-TC.

Con respecto a las variables relacionados con la enfermedad lúpica se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes LES. En primer lugar, con respecto al índice SLEDAI, como era de esperar, los pacientes en tratamiento con corticoides tuvieron un mayor índice de actividad de la enfermedad ( $t = 4,669$ ;  $p = 0,036$ ). Por otro lado, con respecto al cuestionario de calidad de vida en lupus, *Lupus QoL*, cuatro de las cinco dimensiones resultaron ser significativamente inferiores en el grupo LES-TC que en el grupo LES-noTC, específicamente la salud física y emocional, la imagen corporal y la carga a los otros (Tabla 2).

**Tabla 4.** Medias y desviaciones típicas de los datos socio-demográficos y variables psicológicas de los tres grupos de comparación

<b>Variables</b>	<b>Grupo LES-TC n=33</b>	<b>Grupo LES-noTC n=24</b>	<b>Grupo CS n=33</b>	<b>p</b>
<b>1. Socio-demográficas:</b>				
Edad (años)	34,33 ± 11,38	37,25 ± 9,97	34,39 ± 12,38	No sign.
Escolaridad (años)	11,66 ± 3,55	14,04 ± 3,51	14,03 ± 3,03	LES-TC ≠ LES-noTC ≤ 0,03; LES-TC ≠ CS ≤ 0,02
<b>2. Psicopatológicas:</b>				
Somatizaciones	59 ± 10,11	59,95 ± 9,84	52,96 ± 8,53	LES-noTC ≠ CS ≤ 0,03
Obsesiones y compulsiones	60,61 ± 9,84	60,08 ± 8,20	55,82 ± 10,84	No sign.
Sensitividad interpersonal	57,92 ± 10,24	54,34 ± 11,76	54,51 ± 12,71	No sign.
Depresión	53,04 ± 8,92	53,90 ± 8,36	47,03 ± 9,98	LES-noTC ≠ CS ≤ 0,25
Ansiedad	54,66 ± 8,90	54,35 ± 8,28	49,69 ± 9,94	No sign.
Hostilidad	54,61 ± 11,92	54,17 ± 9,43	48,55 ± 10,09	No sign.
Ansiedad Fóbica	53,11 ± 12,81	46,30 ± 14,45	44,20 ± 11,17	LES-TC ≠ CS ≤ 0,03
Paranoia	50,92 ± 12,91	53,21 ± 11,88	53,58 ± 10,48	No sign.
Psicoticismo	56,96 ± 11,66	54,08 ± 11,68	50,44 ± 14,97	No sign.
GSI	45,11 ± 5,65	44,34 ± 3,33	44,31 ± 10,28	No sign.
SP	59,84 ± 10,30	61,56 ± 9,45	55,10 ± 13,17	No sign.
PDSI	53,61 ± 10,07	49 ± 8,88	45,13 ± 8,53	LES-TC ≠ CS ≤ 0,00
<b>3. Estrés:</b>				
Vulnerabilidad al estrés	11,33 ± 4,87	8,75 ± 5,20	5,79 ± 3,93	LES-TC ≠ CS ≤ 0,00
Estrés Percibido	26,56 ± 8,19	25,45 ± 8,17	24,03 ± 8,75	No sign.
<b>4. Afecto:</b>				
Positivo	25,63 ± 6,08	27,91 ± 5,35	26,96 ± 4,11	No sign.
Negativo	23,45 ± 5,41	21,04 ± 4,89	21,65 ± 6,31	No sign.
<b>5. Personalidad:</b>				

Neuroticismo	56,51 ± 28,37	51,50 ± 29,93	35,63 ± 30,77	LES-TC ≠ CS ≤ 0,02
Extroversión	43,03 ± 28,36	45,54 ± 21,55	53,06 ± 26,81	No sign.
Psicoticismo	49,46 ± 28,25	49,16 ± 26,81	40,10 ± 29,96	No sign.
Sinceridad	27,66 ± 23,21	47,83 ± 26,99	43,63 ± 24,41	No sign.
6. Inmersión en RV				
General	-0,93 ± 1,96	0,20 ± 1,69	0,20 ± 1,91	No sign.
Presencia Espacial	1,33 ± 4,99	-0,87 ± 4,43	0,20 ± 4,64	No sign.
Implicación	-0,63 ± 6,56	-0,08 ± 5,46	0,33 ± 5,33	No sign.
Realismo Experimentado	-2,43 ± 4,04	-1,41 ± 3,84	-1,66 ± 4,24	No sign.

**Nota:** Grupo LES-TC=pacientes con lupus eritematoso sistémico bajo tratamiento con corticoides; grupo LES-no TC=pacientes con LES sin tratamiento corticoideo; grupo CS=controles sanos; GSI= índice de síntomas globales; PS=total de síntomas positivos; PSDI=malestar de síntomas positivos; RV=realidad virtual.

**Tabla 5.** Comparación de variables de salud-enfermedad entre los grupos LES

<b>Variables</b>	<b>Grupo LES-TC</b>	<b>Grupo LES-noTC</b>	<b>p</b>
<b>1. Inventario de síntomas de lupus</b>	23,86 ± 13	22,83 ± 12,96	No sign.
<b>2. Calidad de Vida en lupus</b>			
<b>Salud Física</b>	65,20 ± 27,07	81,30 ± 21,56	0,021
<b>Salud Emocional</b>	57,56 ± 24,22	74,91 ± 21,71	0,008
<b>Imagen Corporal</b>	62,66 ± 26,51	90,83 ± 12,65	0,000
<b>Carga a los otros</b>	46,94 ± 30,04	66,66 ± 27,69	0,016
<b>Relaciones sexuales</b>	62,66 ± 36,68	79,68 ± 27,53	No sign.
<b>3. SLEDAI</b>	2,58 ± 3,17	1,08 ± 1,37	0,040
<b>4. SLICC/ACR</b>	0,37 ± 0,72	0,21 ± 0,67	No sign.
<b>5. Años evolución LES</b>	8,11 ± 5,92	10,54 ± 9,23	No sign.
<b>6. Dosis acumulada de corticoides</b>	24608,77 ± 23502,80	10144,08 ± 17414,91	0,040
<b>7. Dosis acumulada corticoides/año</b>	17414,91 ± 17414,91	17414,91 ± 17414,91	0,005
<b>8. Dosis actual de corticoides</b>	6,18 ± 3,92	-	-

**Nota:** Grupo LES-TC=pacientes con lupus eritematoso sistémico bajo tratamiento con corticoides; grupo LES-noTC=pacientes con LES sin tratamiento corticoideo; grupo CS=controles sanos; SLEDAI=índice de actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico; SLICC/ACR= índice de daño SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology*)

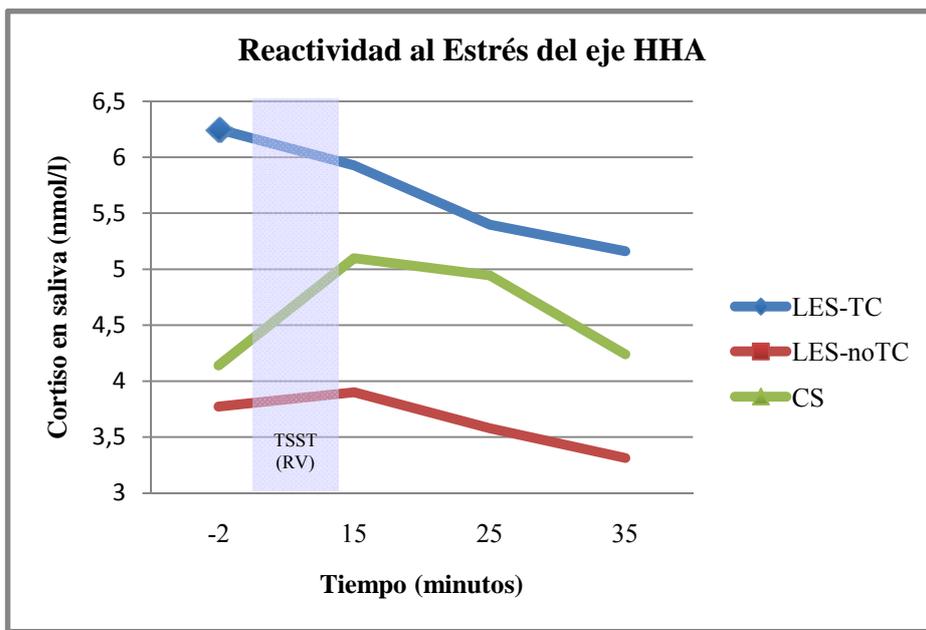
### **Variables de confusión**

Para comprobar si existía relación entre cortisol en saliva y variables de confusión, se relacionaron la edad, escolaridad, consumo de tabaco, y fases del ciclo menstrual con los niveles de cortisol obtenidos en cada uno de los cuatro momentos de recogida. Entre estas variables, solo resultó significativa la relación entre grado de escolaridad y niveles de cortisol en saliva, siendo esta correlación negativa, es decir, a menor grado de escolaridad, mayores niveles de cortisol en los momentos *pre-exposición* ( $r = -0,328^{**}$ ,  $p = 0,002$ ), *post-exposición* ( $r = -0,222^*$ ,  $p = 0,041$ ) y *post-exposición+20min* ( $r = -0,240^*$ ,  $p = 0,027$ ).

### **Respuesta del eje HHA al estrés**

Todos los grupos mostraron un funcionamiento diferente del eje HHA frente al estresor, encontrando un efecto de interacción significativo (grupo\*momento,  $F = 2,429$ ,  $p = 0,027$ ). Como podemos observar en la gráfica, los pacientes LES-noTC no presentaron activación del eje HHA durante la exposición a la situación estresante, además su secreción de cortisol fue más baja que la encontrada en los otros grupos, sin embargo, el grupo CS obtuvo una respuesta normal a este tipo de estresor. Con respecto al grupo LES-TC, éste mostró los niveles más altos de cortisol en línea base y en el resto de momentos en que fue evaluado, sin mostrar reactividad ante el estresor (Gráfico 1), siendo estos niveles superiores de cortisol en saliva explicados debido a una reacción cruzada de los niveles de prednisona ingeridos por estos pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a la secreción de cortisol en los cuatro momentos evaluados (*pre-exposición*, *post-exposición*, *post-exposición+10min*, *post-exposición+20min*).

Por otro lado, los análisis intra-sujeto demostraron, que las personas sanas presentaban una adecuada reactividad al estrés, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de cortisol *pre-exposición* y *post-exposición* ( $t = -2,344, p= 0,025$ ) y una adecuada tendencia de recuperación. Los pacientes LES-TC presentaron diferencias significativas entre los niveles de cortisol pre- y post-exposición+20min ( $t = 2,453, p= 0,020$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes momentos evaluados en los pacientes LES-noTC manteniéndose por tanto la misma secreción de cortisol en los cuatro momentos en que éste fue evaluado.

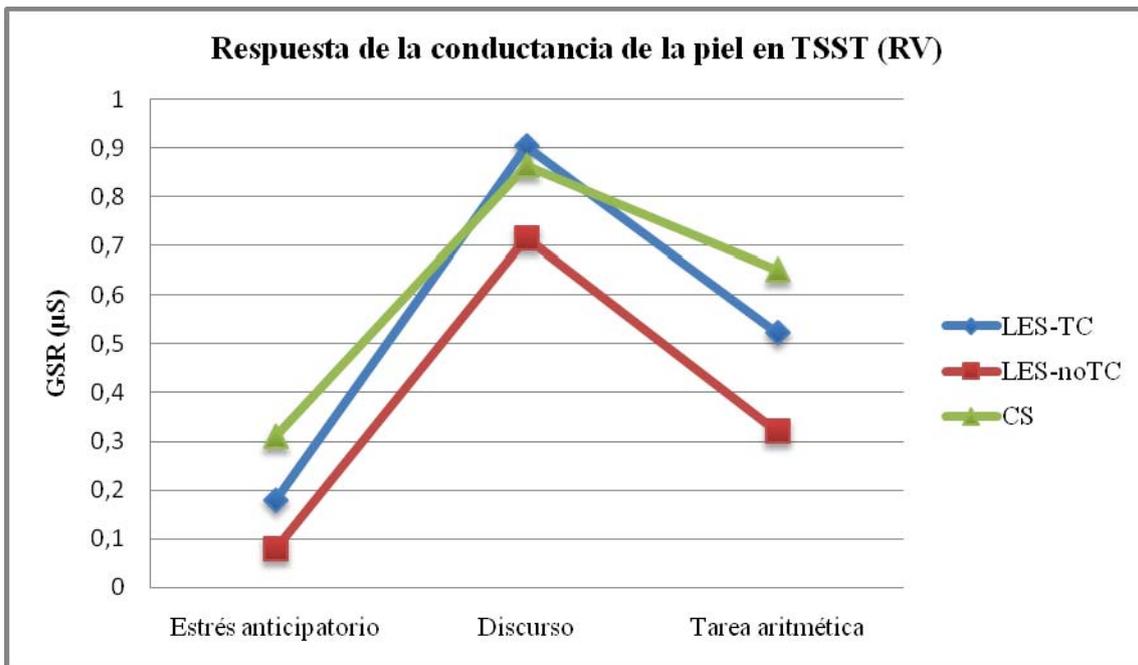


**Gráfico 1.** Diferencias en la respuesta del eje hipotalámico-hipofisario adrenal (HHA) ante un estresor psicosocial en realidad virtual, entre pacientes con LES en tratamiento (LES-TC) y sin tratamiento corticoideo (LES-noTC) y controles sanos (CS).

**Nota:** Pre=media de los niveles de cortisol pre-exposición al estresor; Post=media de los niveles de cortisol post-exposición; Post+10min=media de los niveles de cortisol a los 10 minutos del final del estresor; Post+20min=media de los niveles de cortisol a los 20 minutos del final del estresor.

### Respuesta del sistema simpático al estrés

La activación simpática fue medida a través de las respuestas de conductancia de la piel durante las tres fases del paradigma de TSST (RV): estrés anticipatorio, discurso y tarea aritmética, en los tres grupos (LES-TC, LES-noTC y CS). Los resultados mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, hallándose una respuesta similar en la que se mantenían a niveles bajos durante el estrés anticipatorio, aumentando considerablemente durante el discurso y volviendo a disminuir en el período de la tarea aritmética (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Representación de la activación del sistema simpático mediante las medias de conductancia (GSR) en las fases de estrés anticipatorio, discurso y tarea aritmética en los pacientes con tratamiento (LES-TC) y sin tratamiento corticoideo (LES-noTC) y personas sanas (CS).

### **Respuesta psicológica al estrés**

Con respecto a la respuesta afectiva de los participantes en este estudio hay que decir que en los tres grupos, el afecto positivo disminuyó entre los momentos *pre-* y *post-exposición*. Por otro lado, el afecto negativo aumento en los dos grupos de pacientes tras el estresor, mientras que los controles sanos experimentaban un ligero descenso, sin embargo, ninguno de estos ascensos y descensos fueron estadísticamente significativos.

### **Discusión**

Este estudio tuvo como objetivo comprobar las diferencias entre pacientes con LES y personas sanas en la respuesta del eje HHA y del sistema nervioso simpático ante un estresor psicosocial (hablar en público) adaptado a realidad virtual. Para ello los grupos estaban igualados en edad y en las variables psicológicas de estrés, psicopatología y de inmersión en realidad virtual. Con respecto a esta última, los tres grupos presentaron los mismos niveles de sentido de presencia general, presencia espacial, realismo experimentado e implicación en el entorno virtual.

Con respecto a la activación de los ejes de respuesta al estrés, los resultados encontrados van en la línea la hipótesis planteada en la introducción, ya que la reactividad al estrés del eje HHA resultó diferente en los tres grupos. Las personas sanas mostraron una respuesta similar a la esperada ante este tipo de estresor, mostrando un aumento del nivel de cortisol desde el momento pre-exposición al momento post-exposición, y la posterior tendencia a la recuperación. Sin embargo, la respuesta del eje HHA de los dos grupos de pacientes fue diferente. Los pacientes LES bajo tratamiento corticoideo, presentaron unos niveles iniciales de cortisol altos, que se mantuvieron y

descendieron en los siguientes momentos muestrales, reflejando una ausencia de respuesta ante el estresor. Mientras tanto, los pacientes LES sin tratamiento corticoideo, mostraron unos niveles más bajos de cortisol durante toda la tarea, sin llegar a producirse el disparo de dicho eje.

Con respecto al sistema simpático, los resultados mostraron que los tres grupos de sujetos estaban igualados en su respuesta de conductancia de la piel ante el estresor, mostrando un aumento desde el periodo de estrés anticipatorio al discurso, con un posterior decremento durante la tarea aritmética, el cual se atribuye a una habituación ante el estresor.

Los efectos del estrés sobre el empeoramiento de los síntomas de los pacientes con LES han sido ampliamente demostrados (Adams et al., 1994; Birmingham et al., 2006; Da Costa et al., 1999; Jacobs et al., 2001; Schubert et al., 1999; Schubert et al., 2003; Pawlack et al., 1999; Peralta-Ramírez et al., 2004; Peralta-Ramírez et al., 2009; Wekking et al., 1991), y para explicar esta relación diferentes tipos de estresores han sido utilizados: fisiológicos (Glück et al., 2000; Zietz et al., 2000), sensoriales (Shalimar et al., 2006), cognitivos (Hinrichsen et al., 1992) y psicosociales (Pawlack et al., 1999). La TSST ha sido el estresor psicosocial más eficaz para provocar la respuesta del eje HHA, del sistema nervioso simpático y del sistema inmune tanto en personas sanas como en grupos de pacientes (Buske-Kirschbaum et al., 2002; Kirschbaum et al., 1993; Kudielka et al., 2004; Kunz-Ebrech et al., 2003; Motivala et al., 2008; Schmid-Ott et al., 1998), pero en pacientes con LES ha sido poco utilizado. En este campo, este paradigma fue llevado a cabo por Pawlack et al. (1999), para estudiar las diferencias entre pacientes LES y personas sanas en la activación de la respuesta cardiovascular y del sistema inmune, encontrando que ambos grupos presentaban la misma respuesta

cardiovascular, aunque los niveles de noradrenalina eran inferiores en el grupo LES. Además, con respecto al sistema inmune, en el grupo LES fueron hallados niveles inferiores de CD4, CD8 y TNF-  $\alpha$  (factor de necrosis tumoral), mientras que las personas sanas mostraron mayores niveles de  $\beta$ -adrenoreceptores. Sin embargo, ningún estudio usó este paradigma para estudiar la reactividad al estrés de forma paralela en ambos sistemas de respuesta en pacientes con LES: el eje HHA y el sistema nervioso simpático.

Diferentes explicaciones se han atribuido a los efectos del estrés en el LES. Por un lado, se ha defendido el papel de la prolactina en el empeoramiento de la enfermedad (Wilder, 1995), y por otro, se atribuye la importancia de los efectos del estrés al hipocortisolismo (Heim, Ehlert, y Hellhammer, 2000). Nuestros datos apoyan esta segunda perspectiva, atribuyendo los efectos del estrés en el LES a un fallo en el sistema glucocorticoideo. Según el modelo de Munck y cols. (1984), tras el aumento inicial de la actividad inmune en respuesta a un estresor, es necesaria la posterior inmunosupresión. Ésta es llevada a cabo por el sistema nervioso simpático y por el eje HHA, a través de la acción de los glucocorticoides sobre el sistema inmune, los cuales lo desmontan activamente. Esta supresión inmune es una respuesta del propio organismo para protegernos de la respuesta de estrés en sí misma, pues si no se produce la bajada a los niveles inmunes basales, se podría desarrollar la autoinmunidad.

Nuestros hallazgos a nivel del eje HHA van en la línea de la hipótesis de Munck, pues mientras que las personas sanas reaccionaron ante el estresor con un aumento en los niveles de cortisol, los pacientes con LES sin tratamiento corticoideo no mostraron reactividad al estrés, no activando por tanto su eje HHA y no suprimiendo de forma adecuada el sistema inmunológico para que este no ataque al propio organismo. Estos

datos sugieren que la alteración del eje HHA produciría un fallo en la inmunosupresión posterior al estresor, por tanto, picos de estrés repetidos podrían llevar a la autoinmunidad, y por tanto, a un empeoramiento de los síntomas en los pacientes con LES. La respuesta del eje HHA de este grupo de pacientes no se encontraría influenciada por la ingesta de corticoides exógenos, por tanto, se estaría mostrando la respuesta real del eje ante el estresor psicosocial en enfermos autoinmunes no inmunosuprimidos. Sin embargo, los altos niveles de cortisol del grupo con LES con tratamiento de prednisona se explican por una reacción cruzada observada en el análisis de cortisol en saliva, el cual se vería aumentado. Para disminuir esta reacción cruzada, diferentes ajustes deberían hacerse a priori con el fin de eliminar los efectos de los corticoides ingeridos sobre los resultados del análisis de cortisol en saliva. A pesar de la falta de especificidad analítica llevada a cabo en el análisis de los niveles de cortisol de este grupo, no se halló reactividad al estrés en estos pacientes, pues no se produjeron cambios en los niveles de cortisol a través de los distintos momentos evaluados. Sin embargo estos resultados pueden ser atribuidos a la atrofia de las glándulas suprarrenales producto de la ingesta de prednisona, y no tanto la respuesta del eje HHA común de pacientes autoinmunes.

Por otro lado, la activación simpática de los tres grupos fue similar, mostrando un aumento significativo de la activación en el momento del discurso, y disminuyendo tras éste. Estos resultados sobre la activación del sistema nervioso simpático corroboran los resultados de Pawlack y cols. (1999), quienes encontraron que no existían diferencias en la activación del sistema nervioso simpático ante un estresor psicosocial entre pacientes con LES y personas sanas.

Asimismo, otras variables psicológicas fueron evaluadas en este estudio. En concreto, los resultados también mostraron diferencias en neuroticismo, depresión, ansiedad fóbica y malestar sintomático positivo entre los pacientes LES-TC y los CS. Ya que esta diferencia no se da en el grupo de LES-noTC, podríamos atribuirla no solo al hecho de padecer la enfermedad en sí, sino también al factor tratamiento. Por otro lado, ambos grupos de pacientes diferían en las dimensiones de calidad de vida relacionada con la enfermedad, donde el grupo de pacientes sin tratamiento corticoideo presentaba valores más altos en las dimensiones de salud emocional, salud física, imagen corporal y carga a los otros. Estos datos podrían indicar cómo el tratamiento corticoideo está incidiendo en la calidad de vida de estas pacientes.

El tamaño muestral utilizado fue satisfactorio, aunque debido a la división de los pacientes LES en dos grupos, se produjo una disminución del tamaño de los grupos evaluados para la posterior comparación de la respuesta del eje HHA y del sistema simpático. Además, para estudiar ampliamente el funcionamiento del eje HHA, se podrían recoger una mayor cantidad de muestras de saliva, no solo durante la situación experimental, añadiendo éstas antes y después del estresor, sino también incluir muestras de los niveles de cortisol al despertar de cada participante, de tal manera que se compruebe el correcto funcionamiento del eje en su medida basal. Por otro lado, incluir medidas de frecuencia cardíaca nos daría más información de la activación del eje simpático en estos pacientes. En relación a esto último, valorar la variabilidad cardíaca en pacientes con LES en comparación con controles sanos sería una interesante aportación al ámbito de los efectos del estrés en la enfermedad, debido a la demostrada relación entre la variabilidad cardíaca y la respuesta al estrés. Por último, es importante destacar que la hipótesis de Munck hace referencia al fallo en la inmunosupresión ante

el estresor en los pacientes autoinmunes en general, por lo que la inclusión de pacientes con otras enfermedades autoinmunes aportaría mayor conocimiento sobre los mecanismos explicativos del empeoramiento de la enfermedad a causa del estrés.

En conclusión, pacientes con LES sin tratamiento corticoideo muestran una respuesta similar del sistema simpático que las personas sanas. Sin embargo, este grupo de pacientes no presenta respuesta del eje HHA tras la presentación de un estresor psicosocial adaptado a realidad virtual, por lo que la acumulación de estrés psicosocial, y por tanto activación inmunológica, con la inadecuada inmunosupresión subsecuente mediada por la secreción de cortisol, podría explicar la aparición de brotes de la enfermedad. En definitiva, nuestros resultados apuntan hacia una alteración del eje HHA ante el estrés en pacientes con LES, lo que hace necesario un abordaje psicológico en estos pacientes. La aplicación de terapias de afrontamiento al estrés, proporcionaría a estos pacientes los recursos adecuados para su manejo y control, haciendo posible que las personas experimentaran menos estrés en sus vidas, y por tanto, los efectos negativos del estrés serían amortiguados, produciendo menos daño en su organismo.

## Capítulo 8

### **Quality of life predictor factors in patients with SLE and their modification after Cognitive-Behavioural Therapy.**

Navarrete-Navarrete, N., Peralta-Ramírez, M.I., Sabio, J.M., Martínez-Egea, I., Santos-Ruiz, A., and Jiménez-Alonso, J. (2010). *Lupus*, 19, 1632-1639.

(Artículo original publicado, ver anexo IV)

#### **Abstract**

*Objective:* The aim of the study was to determine the clinical and psychological factors linked to health-related quality of life (HRQOL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and test the effectiveness of cognitive-behavioural therapy in changing these factors. *Methods:* We evaluated 34 patients with SLE over a period of 15 months. In order to study the variables related to items of QOL and the physical (PCS) and mental (MCS) component summaries of the SF-36, several multiple linear regression models were constructed. Patients were randomized and distributed in two similar groups; one of them received cognitive-behavioural therapy and the other received the usual controlled care. The psychological aspects as well as the related-disease factors were evaluated four times during the study. *Results:* Self perceived stress

(R2 corrected: 0.314, T: -2.476,  $p < 0.021$ ), vulnerability to stress (R2 corrected: 0.448, T: -2.166,  $p < 0.04$ ) and anxiety (R2 corrected: 0.689, T: -7.294,  $p < 0.00$ ) were predictor variables of MCS. The group of patients who received the therapy improved their level of physical role functioning, vitality, general health perceptions and mental health, compared to the group of patients who only received conventional care. *Conclusion:* QOL usually depends on multiple factors, some of which are stress and anxiety, which can be modified by a cognitive-behavioural therapy, in order to obtain a significant improvement in the HRQOL, irrespective of the activity level of the disease. Frequent evaluations of the quality of life in patients with SLE and psychological treatment should also be considered.

**Key Indexing Terms:** Quality of life, Mental component summary (MCS); Physical component summary (PCS); SF-36, cognitive-behavioural therapy.

## Introduction

The World Health Organization has defined quality of life (QOL) as “individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns” (WHOQOL Group, 1995). It is a concept affected not only by a person's physical health but also by his/her psychological state, social relationships and personal beliefs. QOL evaluations consider the effects of the disease or its treatment from the patient's perspective and determine the need for social, emotional and physical support during illness. Although some studies suggest that disease activity correlates with QOL (Stoll & cols., 1997; Wang, Mayo, & Fortin, 2001), others have shown that QOL in SLE patients

does not correlate with the disease status (Dobkin et al., 1999; Gladman, Urowitz, Ong, Gough, & MacKinnon, 1996; Thumboo et al., 2000), and, therefore, QOL is often unrelated to the activity indicators of the disease. It has been shown that psychosocial factors (stress, learned helplessness and social support among others), disease, and therapy related factors influence QOL in patients with SLE (Dobkin et al., 1999; Thumboo et al., 2000; Wang et al., 2001). SLEDAI and SLICC do not quantify the social impact of the disease or measure the functioning and well being from the patients' perspective, so they are poor indicators of health-related QOL in patients with SLE (Jolly & Utset, 2004). For this reason, some academics suggest that QOL in patients with SLE should be measured often. At the same time, the disease activity and physical damage caused should also be evaluated given that these are three complementary aspects that together can give an indication of the effectiveness of treatment (McElhone, Abbott, & Teh, 2006). The broader scope of questions, widespread use, and international validation of the SF-36 makes it the preferred instrument for measuring QOL in patients with SLE (Stoll et al., 1997). Levels of daily stress among patients with SLE are generally higher than those experienced by the general population. Such stress is closely linked to symptoms of depression and anxiety and the worsening of lupus symptoms (Peralta-Ramírez, Jiménez-Alonso, Godoy-García, & Pérez-García, 2006). The objective of this study is to describe which aspects of the QOL were most affected in patients with SLE, to test which physical and psychological variables are predictive of this, and to assess whether cognitive behavioural therapy aimed at modifying daily stress and other emotional variables can improve the QOL in patients with SLE.

## Method

A randomized linear study with a control group was carried out over a period of 15 months.

### Study Population

Thirty five patients participated in the study. All the patients met at least four of the ACR criteria (Hochberg, 1997) in order to be classified as suffering from SLE. All of the participants were patients at our Systemic Autoimmune Disease Unit. They all had at least a basic level of literacy and none of them presented any associated major mental illnesses at the time of the study. All of these patients gave their signed informed consent to participate in this study.

### Information Collected

**Demographic data:** Age, gender, educational level, years since the diagnosis of the disease, age at the diagnosis of the disease.

**SLE-related factors:** lupus activity was measured by the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) (Bombardier, Gladman, Urowitz, Caron & Chang, 1992), which comprises 24 descriptors with pre-assigned severity weights. The total SLEDAI score can range from 0 (no activity) to 105 (maximum activity). The SLICC/ACR (Stoll, Seifert & Isenberg, 1996) damage index was used to assess accumulated damage since the onset of the disease. Anti-dsDNA antibodies, and serum complements C3 and C4 were analysed. The incidence of relapse in the previous year was collected from the clinical histories of the patients.

**Psychological Variables:**

- The *Cohen Perceived Stress Questionnaire* (Cohen, Kamarck & Mermelstein, 1983; Remor, 2006) measures the degree to which situations in one's life are appraised as stressful. Items were designed to determine how unpredictable, uncontrollable, and overloaded respondents found their lives. This scale assesses the amount of stress in one's life rather than the response to a specific stressor. The version used was made up of 10 items.
- *Perceived Stress Scale (SRLE)* (Kohn & MacDonald, 1992) reports on the number of daily stressful events and the degree of stress produced by each of them in the past month, based on a scale which ranges between 1 ("has not been part of my life at all") and 4 (has been part of my life in a very intense way").
- *Stress Vulnerability Inventory* (Robles, Peralta & Navarrete, 2006) evaluates how vulnerable the subject is to the effects of stress.
- The *State-trait Anxiety Inventory (STAI)* (Spielberger, Gorsuch & Lushene, 1993) contains two separate self-evaluation scales that measure two independent concepts of anxiety, state (S) and trait (T). It has proven to be useful for measuring the two types of anxiety in patients belonging to diverse clinical groups.
- The *Beck Depression Inventory (BDI)* (Beck, Steer & Garbin, 1988) is a self-applied questionnaire that contains 21 items that include the cognitive components of depression to a greater degree than the behavioural and somatic ones. It provides a measure of the depth of the depression in patients with any diagnosis. The scores on this instrument can be classified into: (10) no

depression, (18) mild depression, (25) moderate depression and severe depression (30).

**Quality of life:** The Short Form 36-item *Health Survey Questionnaire SF-36* (Ware, Snow, Kosinski & Gandek, 1993) is an instrument that includes 36 items which provide information on 8 different areas of health (physical function, level of physical role functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality, social function, emotional role and mental health). It also allows us to summarise the results in two crucial areas: physical (PCS) and psychological (MCS). The scores can range from 0 to 100 and are directly proportional to the state of health; therefore, a higher score means better quality of life.

### **Procedure**

The patients were recruited by the internists at the outpatient clinic for autoimmune diseases. They invited all 200 lupus patients in our Unit (by means of a letter, a telephone call or in their routine medical check-up) to participate in the study, and 50 of them agreed to take part and attend a meeting where they were informed about the quality of life and emotional states in lupus patients, as well as the proposed study objectives. Of the 50 people who attended the information meeting, 15 were rejected for different reasons (pregnancy, chronic cutaneous lupus, lack of availability in their schedules, low academic level). Thirty-four lupus patients gave their signed informed consent to participate in this study.

Firstly, levels of depression, anxiety and stress were assessed for all the patients, using the instruments already described.

Patients were randomized to TG (n= 18) and CG (n= 16). The patients assigned to the TG received ten consecutive weekly sessions lasting two hours each. After 9 and 12 months, two booster sessions were held with the goal of reinforcing the skills acquired in dealing with stress. The therapy sessions (Robles-Ortega, Peralta-Ramírez, 2006) dealt with the following: 1. Concept of stress. 2. Cognitive restructuring (I): Main errors in thinking; 3. Cognitive restructuring (II): Main core beliefs; 4. Cognitive restructuring (III): Challenging thoughts; 5. Alternative thought control strategies: Self-instructional training and thought stopping; 6. Relaxation techniques: diaphragm breathing and deep muscle relaxation. The short circuits 7. An approach to controlling pain oneself 8. Training in social skills: Assertiveness techniques and basic assertive rights 9: Training in social skills: How to say no without feeling bad, asking another person to change their behaviour and 10. Humour and optimism as coping strategies. The group that received conventional care only received general advice about getting enough rest at night, doing moderate exercise, eating a balanced diet, etc. The QOL was evaluated over a period of 15 months at different points during the study; at the beginning, at the end of the treatment, at 9 months and again at 15 months.

### **Statistical Analyses**

First of all, the average point scores of all the patients in each of the different areas of quality of life were put into a table in order to describe the quality of life for the population studied. Then, we carried out various multiple regression analyses using the step-wise method with the aim of testing which variables best explain the quality of life scores. The dependent variables were the scores on each of the scales: general physical and mental health. The independent variables were the scores on the inventories for

depression, anxiety, stress, SLEDAI and incidence of physical symptoms. Finally, 8 mixed-model repeated measure analyses of variance (ANOVA) were carried out in order to test the effectiveness of the cognitive behavioural therapy based on the general linear model. In the variables that presented a significant interaction, an analysis of variance was used to verify whether there were differences between the two groups at each of the different points, with the independent variable being the group with two levels (control group and therapy group), and the dependent variable being each of the psychological, clinical and quality of life measures. Bonferroni “*post hoc*” multiple comparison analyses were carried out in order to analyse the intra-subject measures.

All the data were distributed normally. The level of statistical significance was 0.05. Calculations were performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 15.

## **Results**

### **Characteristics of the subjects studied and quality of life**

Thirty-two of the thirty-four patients were women, and two were men. This proportion is approximately the same as the female/male proportion in lupus (1/9). Moreover, the two men were each placed in one of the groups (one in the control group and the other in the experimental group), in order to avoid gender bias. Patients in the two groups were similar from an epidemiological and psychological point of view and also in terms of incidence of flares of the disease and SLEDAI at the beginning of the study (Table 1). Patients had a below average score in comparison to the general population on some areas of the QOL questionnaire (bodily pain, general health perceptions, vitality) and on general mental and physical health at the beginning of the study.

Table 1. Patients' characteristics at the beginning of the study.

Characteristic	TG (DT) (N=18 )	CG (N= 16)	P
Age (years)	43,27 (10,67)	37,18 (9,07)	0,085
% women	94,44 %	93,75%	
Educational level (years)	9,5(2,7)	9,53 (2,66)	0,969
SLICC/ACR Damage Index	1,4 (1,9)	1,3 (1,54)	0,950
SLEDAI Activity Index	3,16 (2,99)	3,64 (2,81)	0,376
Incidence of flares the previous year	0,92 (1,14)	0,53 (0,66)	0,292
C3 (mg/ dL)	96,91 (20,26)	95,13 (23,07)	0,812
C4 (mg/ dL)	18,52 (12,53)	17,86 (5,6)	0,849
Ant-dsDNA antibodies (UI/ mL)	38,97 (69,54)	21,68 (33,76)	0,376
Vulnerability to stress (Beech)	12,88 (4,96)	11,76 (4,71)	0,532
Perception of stress (Cohen)	22,11 (5,90)	21,46 (4,37)	0,739
Symptoms reported (SSS-R)	116,76 (43,25)	119,33 (35,66)	0,867
Depression (Beck)	15,37 (10,54)	14,58 (10,62)	0,846
Anxiety (STAI)	31,82 (12,46)	30,75 (11,33)	0,694
Quality of Life (SF-36)			
Social Function	46,27 (24,17)	61,76 (27,41)	0,947
Physical Function	68,82 (19,72)	62,82 (28,24)	0,505
Emotional Role	62,74 (42,29)	52,77 (50,16)	0,567
Physical Role	48,52 (42,82)	66,66 (43,08)	0,272
Vitality	42,64 (15,21)	42,91 (16,57)	0,964
Mental Health	51,64 (19,21)	53,66 (26,88)	0,815
General Health	36,76 (16,31)	39,54 (23,04)	0,711
Bodily Pain	35,82 (21,98)	49,33 (26,26)	0,144
MCS	39,95 (12,40)	38,99 (12,40)	0,864
PCS	38,30 (8,65)	42,43 (10,06)	0,258

C3: complement component 3 in serum; C4: complement component 4 in serum, anti-dsDNA antibodies: native Anti-dsDNA antibodies; SLICC/ ACR: systemic lupus international collaborating clinics/ American College Rheumatology; SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index; MCS: mental component summary; PCS: physical component summary

**QOL predictor variables in patients with SLE**

**Psychological Variables:** The regression analyses showed that a vulnerability to stress and self perceived stress were predictors of MCS; therefore, higher scores on both stress variables indicated decreased psychological well-being. However, these variables were not linked to PSC (Table 2). With regard to the emotional variables, anxiety and depression, the results showed that anxiety acts as a predictor variable of MCS but not of PCS. Depression is not a predictor variable in either of the two quality of life areas.

**SLE-related factors:** Finally, with regard to the physical variables, SLEDAI and the associated symptoms, neither somatic symptoms nor the level of disease activity were found to be predictor variables of MCS or PCS.

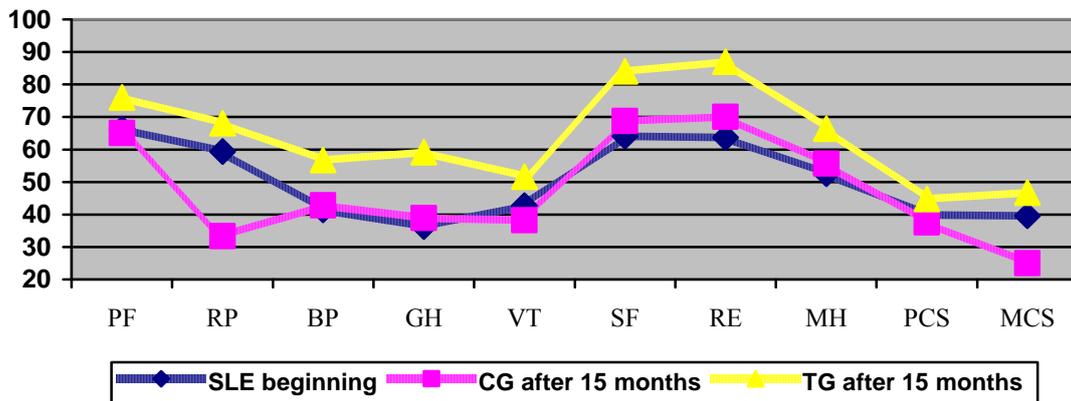
**Table 2:** Table of lineal regression using the step-wise method.

Dependent Variable	Predictor V.	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Corrected	Beta	T	Sig.
Mental component summary	SRLE	0,340	0,314	-0,420	-2,476	0,021
	Vulnerability	0,448	0,402	-0,367	-2,166	0,040
	Anxiety	0,689	0,676	-0,982	-7,294	0,000

Self perceived stress (SRLE), vulnerability to stress and anxiety are predictor variables of the mental component of the quality of life measured by the SF-36 questionnaire.

### **Effects on the quality of life**

It is clear from table 2 that the two groups of patients were equal according to all the QOL subscales at the beginning of the study. Repeated ANOVA measures revealed significant time x groups interaction in the following quality of life items: physical role functioning [ $F=(1.20)=0.592$ ;  $p<0.041$ ], social function [ $F=(1.20)=1.784$ ;  $p<0.032$ ], bodily pain [ $F=(1.20)=0.016$ ;  $p<0.025$ ], and mental health [ $F=(1.19)=0.915$ ;  $p<0.004$ ], and the results were almost significant for general health perceptions [ $F=(1.19)=2.025$ ;  $p<0.096$ ] and vitality [ $F=(1.19)=0.55$ ;  $p<0.113$ ]. There were no differences in the progress of physical function in the two groups that could be attributed to treatment [ $F=(1.20)=0.259$ ;  $p<0.990$ ] or in emotional role functioning [ $F=(1.20)=0.272$ ;  $p<0.286$ ]. The general mental component summary (MCS) improved significantly in the group of patients that was treated compared to those who received conventional care [ $F=(1.19)=0.627$ ;  $p<0.035$ ], whereas the physical component summary (PCS) showed some improvement, although it was not statistically significant [ $F=(1.19)=0.434$ ;  $p<0.078$ ] (Figure 1).



**Fig. 1.** The average quality of life scores obtained using the SF-36 questionnaire for the sample of SLE patients.

SLE at the beginning: data from the group of patients at the beginning of the study. CG: data from the control group at the end of the study. TG: data from the therapy group at the end of the study. PF: physical function, RP: physical role functioning, BP: body pain, GH: general health perceptions, VT: vitality, SF: social function, ER: emotional role functioning, MH: mental health, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary

The between-groups analysis showed different changes in the variables as a result of the therapy as the patients in both groups progressed. With regard to physical role functioning, differences were greater at the end of the study and after 15 months. Mental health improved significantly in the TG with respect to the CG after the therapy and at 15 months. The intrasubject analysis showed a significant improvement in TG patients in relation to social function, pain and vitality at the end of the treatment when compared with the results from the beginning of the study. Moreover general health perceptions improved at 9 and 15 months, and mental health improved throughout the whole study when compared to the values obtained at the beginning of the study. With regard to general components, the MSC of the TG increased significantly at 3 and 15 months. Patients who received conventional care did not experience a significant improvement in any of the QOL variables analysed. The results of this analysis can be found in table 3. The size effects estimated for each of the variables analysed are shown. A value equal to or greater than 0.5 indicates a clinically significant improvement.

**Table 3.** Analysis between group (ANOVA) and intrasubject (general linear model).

Medida	T <sub>0</sub>	P	T <sub>3</sub>	P	T <sub>9</sub>	P	T <sub>15</sub>	P	Effect Size T <sub>0</sub> , T <sub>3</sub>	Effect Size T <sub>0</sub> , T <sub>9</sub>	Effect Size T <sub>0</sub> , T <sub>15</sub>
<b>Physical role functioning</b>	TG	48,52±42,82	0,272	63,23±38,64	0,216	59,72±49,36	0,342	68,05±41,83	0,36	0,24	0,46
	CG	66,66±43,1		44,23±43,48		42,85±48,46		33,33±40,35	0,51	0,52	0,79
<b>Social Function</b>	TG	61,76±27,41	0,947	81,61±22,14	0,060	71,52±25,65	0,588	<b>84,02±19,08†</b>	0,8	0,36	0,95
	CG	62,5±37,01		65,38±22,9		66,07±30,78		68,75±30,84	0,09	0,1	0,18
<b>Body Pain</b>	TG	35,82±21,9	0,144	51,64±19,6	0,480	47,5±24,51	0,836	<b>56,72±12,73‡</b>	0,76	0,50	1,2
	CG	49,33±26,26		45,53±22		45,71±23,13		42,83±29,5	0,16	0,15	0,23
<b>Vitality</b>	TG	42,64±15,21	0,964	52,81±19,74	0,068	49,72±22,39	0,473	<b>51,66±21,82‡</b>	0,58	0,37	0,48
	CG	42,91±16,54		36,92±25,37		43,46±25,36		38,19±26,19	0,28	0,02	0,22
<b>Mental health</b>	TG	51,64±19,21	0,815	<b>72±17,70 ‡</b>	0,086	<b>62,72±26,68†</b>	0,447	<b>66,44±20,81‡</b>	1,10	0,50	0,74
	CG	53,66±26,88		57,53±25,89		56±24,38		55,66±27,20	0,14	0,09	0,07
<b>General Health</b>	TG	36,76±16,31	0,711	53,16±24,21	<b>0,008**</b>	<b>49,88±21,76‡</b>	0,163	<b>59,15±21,9‡</b>	0,80	0,70	0,78
	CG	39,54±23,04		30,76±14,86		38,07±23,9		38,91±21,37	0,4	0,06	0,02
<b>MCS</b>	TG	39,95±12,40	0,864	<b>51,23±9,27‡</b>	0,156	43,94±14,66	0,956	<b>46,69±14,13‡</b>	1,04	1,13	0,51
	CG	38,99±17,04		45,15±12,75		43,64±14,51		12,91±15,18	0,40	0,29	1,06
<b>PCS</b>	TG	38,30±8,6	0,258	41,32±7,93	0,096	41,75±11,26	0,241	44,73±9,69	0,36	0,34	0,69
	CG	42,43±10,06		35,48±9,96		36,62±12,45		37,5±10,98	0,59	0,51	0,45

MCS: mental component summary; PCS: physical component summary. \*: p< 0.05 in the between-groups analysis. †: p<0.05 in the intrasubjects analysis. ‡: p<0.02 in the intrasubjects analysis. \*\*: p<0.02 in the between-groups analysis.

## **Discussion**

When dealing with lupus patients in general, it may be useful to evaluate the sufferer's own perceived quality of life since this often differs from what is observed by physician (Yen et al., 2003). We have demonstrated that the QOL values of patients with SLE are below those of the general population in the different areas of the SF-36 questionnaire, in accordance with other studies. (Dobkin et al., 1999; Jolly, 2005; Jolly et al., 2004). We also know that SLE patients suffer more from daily stress than the general population and, moreover, that stress is linked to the aggravation of lupus symptoms (Peralta-Ramírez et al., 2004). Our objective was to investigate the causal relationship between the different physical and psychological variables and the QOL of patients with lupus and high levels of daily stress. We have found that stress, vulnerability to stress, and anxiety are predictor factors of deteriorated mental function in this group of patients. Anxiety is one of the most common neuropsychiatric symptoms in people suffering from SLE, and it has already been linked to poorer QOL in other studies (Doria et al., 2004; Wang et al., 2001). Recently Tam et al. (2008) demonstrated that depression and anxiety were independent variables that affected physical and mental function in patients with SLE. However, neither daily stress nor vulnerability to stress has been independently linked to deterioration in QOL until now. Given that stress and anxiety are modifiable variables, we believe in the importance of finding an effective therapeutic solution that will improve their management in patients with SLE. However, there are very few studies on the treatment of the psychosocial factors (Braden, McGlone, & Pennington, 1993; Edworthy et al., 2003; Haupt et al., 2005; Karlson et al., 2004; Ng & Chang, 2007; Sohng, 2003) in general, and more specifically stress, (Greco, Rudy, & Manzi, 2004) that affect these patients. Patients with SLE generally

have fewer coping strategies than the general population, and these strategies are usually less effective (Schwartz, Peng, Lester, Daltory, & Goldberger, 1998). Therefore, we introduced cognitive behavioural therapy (Robles-Ortega et al., 2006) with the key aim of improving how patients deal with stress and the neuropsychiatric symptoms associated with it, like anxiety and depression. We found that the patients who received this therapy, whose QOL was lower on average than that of the general population at the beginning of the study, reached above average levels in physical role functioning, social function, vitality, mental health and general health perceptions. All in all, as a result of the improvement in the patient's functional and mental areas, physical and emotional problems had less impact on the patient's social life. The patients felt more confident about the future, they felt they were less likely to relapse, their mental health improved, and they experienced greater vitality and less pain. The effect of the therapy on these areas was significant, as indicated by the medium and large effect sizes found. However, patients who received conventional care did not show any change in any of the variables analysed during the entire period of the study.

On the other hand, our results show that the level of activity of the disease is not a predictor factor of the QOL of patients with lupus. Although these results might intuitively seem strange, as we initially assume that the physical impact is responsible for the QOL of these patients, various cross-sectional (Gladman, Urowitz, Gough, & MacKinnon, 1997; Gladman, Urowitz, Ong, Gough & MacKinnon, 1996; Hanly, 1997; Stoll et al., 1997; Stoll, Stucki, Malik, Pykw & Isenberg, 1996; Thumboo et al., 1999) and longitudinal studies (Alarcon et al., 2004; Dobking et al., 2001; Fortin et al., 1998; Gilboe, Kvien, & Husby, 2001; Kuriva, Gladman, Ibañez, & Urowitz, 2008) have found the same results, even showing the existence of other variables that are more

highly predictive of QOL, such as the cultural level or the duration of the disease (Fortin et al., 1998) or learned helplessness and family support (Thumboo et al., 2000). In any case, it is important not to underestimate the involvement of the disease activity evaluation instrument used in this study in the results obtained, as after reviewing various studies we found that there were minor differences depending on the disease activity measure used. Thus, the SLEDAI was the least likely to be correlated to QOL, and this may be due to the fact that it only contains objective items, while the BIGLAG and the SLAM include some subjective items, so the patients' views are inevitably taken into account. Another factor could be the time frame of the measures; the BIGLAG and SLAM relate to the same time frame as the SF-36, which is four weeks, while the SLEDAI measures activity during the last 10 days.

Finally, it should be noted that our results support the statement by McElhone et al. (2006) proposing that QoL is a different entity from disease activity and damage. Therefore, all three aspects should be measured in a patient with systemic lupus erythematosus in order to obtain the complete clinical picture.

On the basis of the population of this study, the results found can generally be applied to patients with SLE and high levels of daily stress. However, this study is limited in some respects. For example, the size of the sample population was small, which is common in prospective studies carried out on SLE patients. Despite this limitation, therapeutic intervention should be proposed to reduce stress and anxiety, improve quality of life, and possibly moderate the evolution of the disease. We have not considered the economic factors or patients who suffer from other concomitant diseases that may have an impact on the quality of life. Furthermore, it is important to highlight that it would have been interesting to include a third group to work with on areas of

health education or counselling, in order to find out whether more simple therapeutic approaches might also be effective and require fewer personal resources in improving the quality of life of patients with lupus.

We can, therefore, conclude that SLE patients would benefit from a more generalised approach, which would not only take physical aspects into consideration but also psychological ones, which often, irrespective of disease activity, prolong the feeling of being ill and not making progress despite receiving the correct treatment (Navarrete-Navarrete et al., 2010). Measuring the quality of life, which is determined by physical as well as emotional aspects, is important when it comes to monitoring patients with SLE. The effective treatment of daily stress and anxiety, predictor factors of a deteriorated quality of life, can be linked to a significant improvement in patient QOL.



**IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y  
PERSPECTIVAS FUTURAS**



## **Capítulo 9**

### **Discusión general, conclusiones y perspectivas futuras**

#### **1. DISCUSIÓN GENERAL**

El objetivo principal de esta tesis fue investigar los mecanismos subyacentes al empeoramiento de los síntomas del LES a causa del estrés, a través de un paradigma de estrés psicosocial en realidad virtual. El presente trabajo se divide en tres bloques principales. El primero constituye la validación de los instrumentos que se utilizarán en el estudio principal de la tesis. El segundo bloque desarrolla un estudio sobre cuáles son los mecanismos implicados en la alteración de la sintomatología lúpica debido al estrés psicológico. El tercer bloque consiste en la aplicación clínica de carácter terapéutico para los resultados obtenidos en laboratorio, pues una vez conocidos los efectos perjudiciales del estrés sobre el LES, se implementa una terapia cognitivo-conductual para el afrontamiento del estrés en estos pacientes.

En el primer bloque de este trabajo se llevaron a cabo tres estudios diferentes: (1) la validación de un instrumento específico para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con LES, (2) la adaptación de un estresor psicosocial a un modelo de realidad virtual [TSST (RV)], y (3) la aplicación del paradigma TSST (RV) para estudiar la relación entre estrés y otra variable psicológica: toma de decisiones.

Con respecto al primer estudio comprobamos que el *Lupus QoL* es un instrumento fiable, con propiedades psicométricas estables para evaluar la CVRS en pacientes con LES. En la evaluación de la CVRS en estos pacientes se utilizan dos tipos de instrumentos (Panopalis y Clarke, 2006), por un lado se encuentran los *genéricos*, (*SF-36* y *European Quality of Life Questionnaire*) los cuales han sido adaptados al español, y por otro, los *específicos* (*SSC*, *SLEQOL*, *SMILEY*, *LupusQoL* y *L-QoL*) entre los que no existía ninguno con adaptación y validación al español. Por tanto, la validación del *Lupus QoL* supone una herramienta para evaluar la CVRS de manera específica en esta población clínica, que podrá utilizarse en ámbitos de investigación así como parte del protocolo clínico para la atención de estos pacientes dentro del sistema sanitario de salud.

Por otro lado, en el segundo estudio, comprobamos la eficacia al modular los ejes implicados en la respuesta al estrés (sistema simpático y eje HHA) de un estresor psicosocial, específicamente la Trier Social Stress Test integrada en un ambiente virtual [TSST (RV)]. Nuestro paradigma de estrés psicosocial clásico TSST, al que se le incorpora nueva tecnología, la realidad virtual, logró la activación simpática medida a través de las respuestas de conductancia de la piel, así como la activación del eje HHA, evaluado mediante muestras de cortisol en saliva. Estos resultados se hallan en consonancia con otros estudios que utilizan un estresor psicosocial en un ambiente virtual (Jönsson y cols., 2010; Kelly y cols., 2007; Kotlyar y cols., 2008). Además, evaluamos la posible relación entre la activación del HHA y otras variables de personalidad encontrando relación entre la reactividad al estrés y extroversión, donde los sujetos con mayor reactividad al estrés puntuaban más alto en esta variable. Estos resultados no corresponden a los encontrados por Dabbs y cols. (1990) quienes

relacionan los altos niveles de cortisol basal con puntuaciones bajas en sociabilidad. Sin embargo nuestros resultados nos hacen hipotetizar que las personas con puntuaciones altas en extroversión, buscan más la aprobación de los demás que otras personas que puntúen bajo, activándose más ante situaciones que conlleven amenaza de evaluación de los demás. En definitiva, los resultados globales de este estudio señalan a nuestro paradigma TSST (RV) como un procedimiento adecuado para la investigación en laboratorio de la activación de los ejes implicados en la respuesta al estrés y que dicha activación se ve relacionada con factores psicológicos como por ejemplo la personalidad.

En el tercer estudio, se comprobó la posible relación entre estrés y el proceso de toma de decisiones mediante el uso de nuestro paradigma de estrés psicosocial adaptado a realidad virtual: TSST (RV). A pesar de los hallazgos sobre los efectos del estrés y el cortisol sobre el proceso de toma de decisiones (Preston y cols., 2007; Putman y cols., 2010; Starcke y cols., 2008; Starcke y cols., 2011; Van den Bos y cols., 2009; Van Honk y cols., 2003), pocos son los estudios que han investigado esta relación a través de un estresor psicosocial (Preston y col., 2007; Van den Bos y cols., 2009). En concreto, Van den Bos y cols. (2009), comprobaron que los sujetos que mostraban mayores niveles de cortisol en saliva tras la exposición a la TSST, mostraban una peor ejecución en la Iowa Gambling Task realizada bajo los efectos del estrés, y que este efecto era diferente entre hombres y mujeres. En nuestro estudio, nosotros pretendimos comprobar en mujeres la relación inversa, estudiando si un adecuado proceso de toma de decisiones predeciría la reactividad al estrés [mediante la TSST (RV)] presentada posteriormente. Nuestros resultados indican que las personas que toman decisiones ventajosas presentaban una disminuida reactividad ante el estresor, por lo que sugerimos que la toma de decisiones sería uno de los recursos con los que cuentan las personas en el

proceso de evaluación de la situación estresante, los cuales son valorados dentro de la evaluación secundaria que hace el individuo tras la percepción de un estímulo como amenazante o desbordante de sus recursos (Lazarus y Folkman, 1984).

El segundo bloque de este trabajo aborda la evaluación de la respuesta al estrés en los pacientes con LES. El papel del estrés cotidiano como exacerbador de la sintomatología lúpica ha sido ampliamente estudiado (Adams y cols., 1994; Birmingham y cols., 2006; Da Costa y cols., 1999; Jacobs y cols., 2001; Schubert y cols., 1999; Schubert y cols., 2003; Pawlack y cols., 1999; Peralta-Ramírez y cols., 2004; Peralta-Ramírez y cols., 2009; Wekking y Vingerhoets, 1991), así como diferentes estudios se han dirigido a dar una explicación sobre los mecanismos subyacentes al empeoramiento de la enfermedad debido al estrés (Glück y cols., 2000; Hinrichsen y cols., 1992; Pawlack y cols., 1999; Pool y cols., 2004; Shalimar y cols., 2006; Zietz y cols., 2000). Según la hipótesis de Munck (1984), tras el aumento inicial de la inmunidad innata ante un estresor, es necesaria la fase de inmunosupresión por parte de los corticoides, para que el sistema inmune vuelva a bajar a la línea base, evitando el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune. Por tanto, la exposición a numerosos agentes estresantes transitorios aumentarían el riesgo de autoinmunidad (Sapolsky, 2008) lo que podría deberse al hecho de que subidas y bajadas repetidas mantendrían el sistema inmune en alto, conduciéndolo a la autoinmunidad. Nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de Munck, encontrando que el sistema nervioso simpático se encuentra inalterado en los pacientes con LES en comparación con personas sanas ante un estresor psicosocial en realidad virtual [TSST (RV)], mientras que el eje HHA muestra una respuesta disminuida al estrés, por lo que se sugiere que la alteración de este eje, produciría un fallo en la inmunosupresión posterior al estresor, por tanto, picos

de estrés repetidos podrían llevar a la autoinmunidad, es decir, a un empeoramiento de los síntomas en estos pacientes. Estos resultados deben ser tenidos en cuenta en la práctica clínica, donde las variables personales y psicológicas de los pacientes deberían ser evaluadas y atendidas, con el objetivo de reducir los efectos perjudiciales del estrés psicológico sobre la propia enfermedad.

El tercer y último bloque de esta tesis incluye el estudio sobre los componentes de la calidad de vida que están más afectados en los pacientes con LES, la influencia de variables psicológicas y físicas sobre su calidad de vida, así como la aplicación de una terapia cognitivo-conductual para el control del estrés y la valoración de su influencia sobre variables psicológicas y de calidad de vida relacionada con la salud. Los resultados muestran que las pacientes con LES presentan una calidad de vida disminuida con respecto a la de personas en la población general, y que variables de vulnerabilidad al estrés, estrés percibido y ansiedad funcionan como predictoras del deterioro del componente mental de calidad de vida, habiéndose encontrado tal relación entre ansiedad y calidad de vida en pacientes con LES en estudios previos (Wang y cols., 2001; Doria y cols., 2004). Además, una terapia cognitivo-conductual para el afrontamiento del estrés se llevó a cabo en estas pacientes encontrando, una disminución en variables psicológicas como ansiedad y depresión, y un aumento en variables de calidad de vida. En definitiva, ya que se conocen los efectos negativos del estrés sobre el LES, se hace necesario incluir dentro de los cuidados convencionales de estos pacientes un abordaje psicológico, el cual les aporte los recursos y habilidades necesarios para un adecuado manejo del estrés y otras variables psicológicas, y que a su vez incida sobre la calidad de vida de estos pacientes.

## 2. CONCLUSIONES

Del conjunto de los estudios llevados a cabo podemos extraer las siguientes conclusiones finales:

La versión española del *Lupus Quality of Life* es un instrumento fiable y con propiedades psicométricas estables para medir la calidad de vida relacionada con la salud en personas con LES hispanohablantes, tanto con objetivos clínicos como de investigación.

Nuestro paradigma de estrés psicosocial (TSST-RV) es eficaz para provocar respuestas simpáticas y del eje hipotalámico-hipofisario adrenal en personas sanas, de manera que podría ser usado como estresor psicosocial en el estudio de la respuesta al estrés en diferentes muestras poblacionales, así como para evaluar la relación entre estrés y otras variables psicológicas. En este sentido, este paradigma de TSST-RV es adecuado para evaluar la relación entre procesos de toma de decisiones y respuesta al estrés.

La respuesta neuroendocrina al paradigma de estrés psicosocial en pacientes con LES es diferente de aquella en personas sanas, mostrando una inadecuada respuesta de activación del eje hipotalámico hipofisario adrenal, por lo que no se produciría la inmunosupresión necesaria produciendo la exacerbación de dicha actividad. Esto podría explicar porqué los pacientes con LES experimentan un empeoramiento de sus síntomas a causa del estrés.

Mediante la terapia cognitivo-conductual para el control del estrés se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con LES así como otros trastornos emocionales asociados con la enfermedad, tales como ansiedad y depresión.

### **3. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Algunas de las perspectivas de investigación futura derivadas de esta tesis son las siguientes:

1. Comprobar la posible relación de otras hormonas como la prolactina u otros mediadores inmunológicos como las citoquinas IL-6, IL-4 y IL-10 que podrían estar implicadas en el empeoramiento del lupus eritematoso sistémico por efecto del estrés psicológico.
2. Evaluar la reactividad al estrés en otras enfermedades autoinmunes, con el fin de establecer un modelo de autoinmunidad que explique el porqué del empeoramiento de diversas enfermedades autoinmunes como consecuencia del estrés psicológico.
3. Promover la implementación de terapias cognitivo-conductuales, así como la evaluación de la calidad de vida en la intervención de los pacientes autoinmunes dentro del sistema sanitario.



**EUROPEAN Ph.D.**



## **SUMMARY, CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES**

### **1. SUMMARY**

This thesis consists of nine chapters divided into four sections: (I) introduction, (II) justification and objectives, (III) published, submitted, and in progress of submission researches, and (IV) general discussion, conclusions and future perspectives.

The introductory section is developed in chapters 1 and 2. In chapter 1, the main characteristics of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are described as well as its epidemiological and etiological factors, diagnosis criteria, treatment, prognosis and the different subtypes of SLE. Chapter 2 deals with the relation between stress and SLE by exposing different researches that have shown how stress worsens the disease symptoms. In addition to this, this chapter revises the different theories related to those mechanisms related to the effects of stress in autoimmune disease, especially SLE.

The second section comprises chapter 3, where the execution of the thesis is justified as well as the main objective, specific sub-objectives and hypotheses.

The third section consists of five chapters dealing with a different research. Chapters 4 and 5 comprises two studies referred to the adaptation and validation of two instruments, which will be later used in the main study, on the mechanisms involved in the response to stress in SLE patients. This study was carried out in order to evaluate the quality of life in patients with lupus in our main study through a reliable test. According to the obtained results, the Spanish version of the *Lupus QoL* has stable psychometric properties and can be used to measure health-related quality of life in

people with SLE in clinical and research settings in a Spanish-speaking population. Chapter 5 consists of the adaptation of the *Trier Social Stress Test* (TSST) to a virtual reality model. We conducted this study to investigate the proper implementation of a psychosocial stress paradigm adapted to virtual reality in patients with SLE. The results obtained in healthy population show that this paradigm successfully provoked response in the hypothalamic-pituitary adrenal axis, which were measured through salivary cortisol; and the autonomic nervous system, registered through skin conductance response.

Chapter 6 deals with the application of our psychosocial stress paradigm to a study involving decision-making in healthy women. The results showed significantly higher cortisol levels in the group with poor performance on the IGT. We conclude that good decision-making, which may be an important resource for coping with stress, thus we could predict a lower HPA axis response to a psychosocial stressor.

Chapter 7 presents the main study of this thesis, which was carried out with the objective of testing whether patients with SLE show a different response to psychosocial stress (both sympathetic activation and hypothalamic-pituitary adrenal axis) from that of healthy people. The results showed that those patients with SLE, who weren't under corticoid therapy, didn't present reactivity to stress as occurred in the group of healthy people, who also presented the lowest level of cortisol after the stressor. Nevertheless, the sympathetic activation was similar in all the groups evaluated. This points out a difference in the activity of the HPA axis between SLE patients and healthy patients that could explain why SLE patients experience a worsening of their symptoms due to stress.

Chapter 8 consists of the application of a cognitive-behavioural therapy for stress management, which was conducted in order to determine the clinical and psychological factors related to the quality of life associated to health in patients with SLE, and the effectiveness of cognitive-behavioural therapy to change these factors. The results showed that the therapy improved the quality of life in the patients, regardless the disease level of activity. These data suggest the need for assessing the quality of life in patients with SLE in clinical settings as well as the inclusion of psychological therapies oriented to stress management in order to improve their quality of life.

In the fourth and last section, which consists of chapter 9, it is presented a joint discussion of the findings obtained through different studies emphasizing on their clinical implications. Finally, a series of conclusions on future perspective research is presented.

## **2. CONCLUSIONS**

According to the results obtained on the five studies conducted, we can draw the following final conclusions:

The Spanish version of the *Lupus QoL* is a reliable instrument with stable psychometric properties to measure health-related quality of life in people with SLE in clinical and research settings in a Spanish-speaking population.

Our psychosocial stress paradigm (TSST-VR) is effective to generate sympathetic and neuroendocrine responses in healthy people, so that it could be used in the study of the response to stress in other population samples or to evaluate the

relationship between stress and other psychological variables. In this sense, this TSST-VR paradigm is adequate to test the relationship between decision-making processes and stress response.

The neuroendocrine response to the psychosocial stress paradigm of SLE patients is different from that of healthy people that could explain why SLE patients experience a worsening of their symptoms due to stress.

Cognitive-behavioural therapy for stress management is effective to improve the quality of life of SLE patients and their neuropsychiatric symptoms associated with the disease, such as anxiety and depression.

### **3. FUTURE PERSPECTIVES**

The results obtained outline important perspectives for future researches, which can be described as follows:

4. To test the possible relation between different hormones, such as the prolactin or other immunomodulating agents as cytokines IL-6, IL-4 and IL-10 that might be involved in the worsening of systemic lupus erythematosus due to stress.
5. To evaluate stress reactivity in other autoimmune diseases, in order to establish autoimmunity model explaining the aggravation of different autoimmune diseases as a result of psychological stress.
6. To encourage the implementation of cognitive-behavioral therapies and the assessment of the quality of life when dealing with autoimmune patients within of the health care system.

## **REFERENCIAS**



- Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Sub-committee. (2007). Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*, *16*, 418-425.
- Adams, S.G., Dammer, P.M., Saia, T.L., Brantley, P.J., y Gaydos, G.R. (1994). Stress, depression and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *Journal of Behavioral Medicine*, *17*, 459-477.
- Alarcón, G.S., McGwin G. Jr., Uribe, A., Friedman, A.W., Roseman, J.M., Fessler, B.J., ...Reveille, J.D. (2004). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health related quality of life early in disease course. *Arthritis & Rheumatism*, *51*, 465-474.
- Alarcón, G.S., Roseman, J., Bartolucci, A.A., Friedman, A.W., Moulds, J.M., Goel, N., ...Reveille, J.D. (1998). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis & Rheumatism*, *41*, 1173-1180.
- Alonso, J., Prieto, L., y Antó, J.M. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de resultados clínicos. *Medicina Clínica*, *104*, 771-776.
- Arnett, F.C., Thiagarajan, P., Ahn, C., y Reveille, J.D. (1999). Associations of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. *Arthritis & Rheumatism*, *42*, 268-274.
- Bachen, E.A., Manuck, S.B., Cohen, S., Muldoon, M.F., Raible, R., Herbert, T.B., y Rabin, B.S. (1995). Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans. *Psychosomatic Medicine*, *57*, 366-372.

- Baddeley, A. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 523-526.
- Ballanger, J.C., Post, R.M., Jimerson, D.C., Lake, C.R., Murphy, D., Zuckerman, M., y Cronin, C. (1983). Biochemical correlates of personality traits in normals: an exploratory study. *Personality and Individual Differences*, 4, 615-625.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, 55, 30-40.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., y Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., y Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Beck, A.T., Steer, R.A., y Garbin, M.G., (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.
- Beech, H. R., Burns, L. E., y Scheefield, B. F. (1986). *Tratamiento del estrés. Un enfoque comportamental*. Madrid: Ed. Alambra.
- Benedek, T.G. (1998). Treatment of systemic lupus erythematosus: From cod-liver oil to cyclosporin. *Lancet*, 352, 901-902.
- Birmingham, D. J., Nagaraja, H.N., Rovin, B.H., Spetie, L., Zhao, Y., Li, X., ...Hebert, L. A. (2006). Fluctuation in self-perceived stress and increased risk of flare in patients with lupus nephritis carrying the serotonin receptor 1A-1019 G allele. *Arthritis & Rheumatism*, 54, 3291-3299.

- Bombardier, C., Gladman D.D., Urowitz, M.B., Caron, D., y Chang, C.H. (1992). Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis & Rheumatism*, 35, 630-640.
- Borchers, A.T., Aoki, C.A., Naguwa, S.M., Keen, C.L. Shoenfeld, Y., y Gershwin, M.E. (2005). Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 4, 329-344.
- Braden, C.J., McGlone, K., y Pennington, F. (1993). Specific psychosocial and behavioural outcomes from the systemic lupus erythematosus self-help-course. *Health Education Quarterly*, 20, 29-41.
- Brenner, K., Liu, A., Laplante, D.P., Lupien, S., Pruessner, J.C., Ciampi, A., ...King, S. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: Blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, 34, 859–868.
- Brouwer, S.J.M., Kraaimaat, F.W., Sweep, F.C.G.J., Creemers, M.C.W., Radstake, T.R.D.J., van Laarhoven, A.I.M., ...Evers, A.W.M. (2010). Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: A review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Research & Therapy*, 12, R89.
- Buske-Kirschbaum, A., Geiben, A., Hollig, H., Morschhauser, E., y Hellhammer, D. (2002). Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 4245-4251.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., y Hellhammer, D.H. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, 59, 419–426.

- Cacioppo, J.T. (1994). Social neuroscience: Autonomic, neuroendocrine and immune responses to stress. *Psychophysiology*, *31*, 113-128.
- Carbotte, R.M., Denburg, S.D. y Denbrug, J.A. (1986). Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Journal of Nervous Mental Disease*. *174*, 357-364.
- Carette, S. (1998). Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Disease Clinical North*, *14*, 135-147.
- Chrousos, G.P. (2000). The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity*, *24 (Suppl. 2)*, S50–S55.
- Cohen, S., Kamarak, T., y Mermeistein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, *24*, 385-396.
- Coín-Mejías, M.A., Peralta-Ramírez, M.I., Santiago-Ramajo, S., Morente-Soto, G., Ortego-Centeno, N., Rubio, J.L., ...Pérez-García, M. (2008). Alterations in episodic memory patients with systemic lupus erythematosus. *Archives of Clinical Neuropsychology*. *23*, 157-164.
- Cooper, G.S., Dooley, M.A., Treadwell, E.L., Clair, E.W., Parks, Ch.G., y Gilkeson, G.S. (1998). Hormonal, environmental and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *41*, 1714-1724.
- Costenbader, K.H., Kim, D.J., Peerzada, J., Lockman, S., Nobles-Knight, D., Petri, M., y Karlson, E.W. (2004). Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*, *50*, 849-857.
- Da Costa, D., Dobkin, P.L., Pinard, L. Fortin, P.R., Danoff, D.S., Esdaile, J.M. y Clarke, A.E. (1999). The role of stress in functional disability among women with

- systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Arthritis Care & Research*, 12, 112-119.
- Dabbs, J.M., y Hopper, C.H. (1990). Cortisol, arousal, and personality in two groups of normal men. *Personality and Individual Differences*, 11, 931-935.
- Danchenko N., Satia J.A. y Anthony M.S. (2006). Epidemiology of the systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15, 308-318.
- Davidson, R.J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51, 68-80.
- Derogatis, L. R. (1994). *Symptom checklist 90. Administration scoring and procedures manual*. Minneapolis, MN: National Computer Systems Inc.
- Dickerson, S.S., y Kemeny, M.E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 30, 355-391.
- Dobkin, P.L., Da Costa, D., Dritsa, M., Fortin, P.R., Sénécal, J.L., Goulet, J.R., ...Clarke, A.E. (1999). Quality of life in systemic lupus erythematosus patients during more and less active disease states: differential contributors to mental and physical health. *Arthritis Care & Research*, 12, 401-410.
- Dobking, P.L., Da Costa, D., Fortin, P.R., Edworthy, S., Barr, S., Esdaile, J.M., ...Clarke, A.E. (2001). Living with lupus: A prospective pan-Canadian study. *The Journal of Rheumatology*, 28, 2442-2448.
- Doria, A., Arienti, S., Rampudda, M., Canova, M., Tonon, M., y Sarzi-Puttini, P. (2008). Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 7, 192-197.

- Doria, A., Rinaldi, S., Ermani, M., Salaffi, F., Iaccarino, L., Ghirardello, A., ... Todesco, S. (2004). Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)*, *43*, 1580-1586.
- Dubois, E.L. (1976). Management of a patient with disseminated lupus erythematosus. *La Revue du Praticien*, *26*, 1009-1012.
- Edworthy, S.M., Dobkin, P.L., Clarke, A.E., Da Costa, D., Dritsa, M., Fortin, P.R., ...Devins G.M. (2003). Group psychotherapy reduces illness intrusiveness in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, *30*, 1011-1016.
- Eskandari, F., Webster, J.I., y Sternberg, E.M. (2003). Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Research & Therapy*, *5*, 251-265.
- Esler, M., Eikelis, N., Schlaich, M., Lambert, G., Alvarenga, M., Dawood, T., ...Lambert, E. (2008). Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *35*, 498-502.
- Eysenck, H.J., y Eysenck, S.B.G. (1997). *Cuestionario de personalidad para Niños (EPQ-J) y Adultos (EPQ-A) 8ª Edición*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Fiocco, A.J., Jooper, R., y Lupien, S.J. (2007). Education modulates cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test in middle-aged adults. *Psychoneuroendocrinology*, *32*, 1158-1163.
- Foley, P., y Kirschbaum, P. (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*, 91-96.

- Fortin, P.R., Abramowicz, M., Neville, C., du Berger, R., Fraenkel, L., Clarke, A.E., y Danoff, D. (1998). Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus*, 7, 101-107.
- Francès, C. (1998). Dermatologic manifestations of lupus. *La Revue du Praticien*, 48, 615-619.
- Freemer, M.M., King, T.E Jr., y Criswell, L.A. (2006). Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65, 581-584.
- Frostegård, J. (2005). Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 25, 1776-1785.
- Gansauge, S., Breitbart, A., Rinaldi, N., y Schwarz-Eywill, M. (1997). Methotrexate in patients with moderate systemic lupus erythematosus (exclusion of renal and central nervous system disease). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56, 382-385.
- Ghaussy, N.O., Sibbitt, W. Jr., Bankhurst, A.D., y Qualls, C.R. (2003). Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 30, 1215-1221.
- Gilboe, I.M., Kvien, T.K., y Husby, G. (2001). Disease course in systemic lupus erythematosus: changes in health status, disease activity and organ damage after 2 years. *The Journal of Rheumatology*, 28, 266-274.
- Gladman, D.D., Urowitz, M.B., Goldsmith, C.H., Fortin, P., Ginzler, E., Gordon, C., ...Sturfelt, G. (1997). The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40, 809-813.

- Gladman, D.D., Urowitz, M.B., Gough, J., y MacKinnon, A. (1997). Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *The Journal of Rheumatology*, 24, 2145-2148.
- Gladman, D.D., Urowitz, M.B., Ong, A., Gough, O.J., y MacKinnon, A. (1996). Lack of correlation among 3 outcomes describing systemic lupus erythematosus: Disease activity, damage and quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 14, 305-308.
- Glanz, B.I., Schur, P.H., Lew, R.A., y Khoshbin, S. (2005). Lateralized cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14, 896-902.
- Glück, T., Oertel, M., Reber, T., Zietz, B., Schölmerich, J., y Straub, R.H. (2000). Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. I. The hypothalamus-autonomic nervous system axis. *Journal of Rheumatology*, 27, 903-910.
- Grade, M., y Zegans, L.S. (1986). Exploring systemic lupus erythematosus. Autoimmunity, selfdestruction and psychoneuroimmunology. *Adv. Inst. Enhac. Health*, 3, 16.
- Greco, C.M., Rudy, T.E., y Manzi, S. (2004). Effects of a Stress-Reduction Program on Psychological function, Pain and Physical Function of Systemic Lupus Erythematosus Patients: a Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*, 51, 625-634.
- Griffiths, D.J., Cooke, S.P., Hervé, C., Rigby, S.P., Mallon, E., Hajeer, A., ...Venables, P.J. (1999). Detection of Human Retrovirus 5 in patients with Arthritis and Systemic Lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 448-454.

- González-Rodríguez, V., Peralta-Ramírez, M.I., Navarrete-Navarrete, N., Callejas-Rubio, J.L., Santos-Ruiz, A.M., y Khamashta, M. (2010). Adaptación y validación de la versión española de una medida específica de la calidad de vida en los pacientes con lupus eritematoso sistémico: el Lupus Quality of Life. *Medicina Clínica, 134*, 13-16.
- Hahn, B.H. (2003) Systemic lupus erythomatosus and accelerated atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine, 349*, 2379-2380.
- Hall, R.C.W., Stickney, S.K., y Gardner, E.R. (1981). Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics, 22*, 15-24.
- Hanly, J.G. (1997). Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus, 6*, 243-247.
- Hanly, J.G., McCurdy, G., Fougere, L., Douglas, J.A., y Thompson, K. (2004). Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance. *Journal of Rheumatology, 31*, 2156-2162.
- Hardy, C.J., Palmer, B.P., Muir, K.R., Sutton, A.J., y Powell, R.J. (1998). Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Annals of The Rheumatic Disease, 57*, 451-455.
- Härle, P., Straub, R.H., Wiest, R., Mayer, A., Schölmerich, J., Atzeni, F., ...Sarzi-Puttini, P. (2006). Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Another example of uncoupling of response systems. *Annals of the Rheumatic Diseases, 65*, 51-56.

- Harley, J.B., Moser, K.L., Gaffner, P.M., y Behrens, T.W. (1998). The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology*, 10, 690-696.
- Haupt, M., Millen, S., Jänner, M., Falagan, D., Fischer-Betz, R., Schneider, M. (2005). Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 1618-1623.
- Heim, C., Ehlert, U., y Hellhammer, D.H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress related bodily disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 1-35.
- Hemmeter, U., Störmer, R., Mager, R., Kuntze, M., Mueller-Spahn, R., Hennig, J., ...Bullinger, A. (2005). Modification of Virtual Reality combined with a mental task stimulates cortisol in volunteers. *Neuropsychobiology*, 51, 165-172.
- Hinrichsen, H., Barth, J., Rückemann, M., Ferstl, R., y Kirch, W. (1992). Influence of prolonged neuropsychological testing on immunoregulatory cells and hormonal parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 12, 47-51.
- Hochberg, M.C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40, 1725.
- Hogarth, M.B., Judd, L., Mathias, C.J., Ritchie, J., Stephens, D., y Rees, R.G. (2002). Cardiovascular autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 11, 308-312.
- Jacobs, R., Pawlak, C.R., Mikeska, E., Meyer-Olson, D., Martin, M., Heijnen, C.J., Schedlowski, M., y Schmidt, R.E. (2001). Systemic lupus erythematosus and

- rheumatoid arthritis patients differ from healthy controls in their cytokine pattern after stress exposure. *Rheumatology (Oxford)*, 40, 868-875.
- Jiménez-Alonso, J. y López-Gómez, M. (1991). Lupus Eritematosos Sistémico. *En XIV Curso de progresos en medicina hospitalaria*. Ed. Por la diputación provincial de Jaén y Centro hospitalario "Princesa de España".
- Jiménez-Alonso, J., Sabio, J.M., Carrillo-Alascio, P.L., Jiménez-Jáimez, J., Ortego-Centeno, N., Jiménez-Jáimez, E., ...Font, J. (2004). Intolerance to hydroxychloroquine marketed in Spain (Dolquine) in patients with autoimmune conditions. *Revista Clinica Española*, 204, 588-591.
- Jolly, M. (2005). How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *The Journal of Rheumatology*, 32, 1706-1718.
- Jolly, M., y Utset, T.O. (2004). Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients' health related quality of life. *Lupus*, 13, 924-946.
- Jönsson, P., Wallergard, M., Österberg, K., Hansen, A.M., Johansson, G., y Karlson, B. (2010). Cardiovascular and cortisol reactivity and habituation to a virtual reality version of the Trier Social Stress Test: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1397-1403.
- Kanda, N., Tsuchida, T., y Tamaki, K. (1999). Estrogen enhancement of anti-double-strange DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 328-337.
- Karlson, E.W., Liang, M.H., Eaton, H., Huang, J., Fitzgerald, L., Rogers, M.P., y Daltroy, L.H. (2004). A randomized clinical trial of a psychoeducational

- intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 50, 1832-1841.
- Kelly, M.M., Tyrka, .R., Anderson, G.M., Price, L.H., y Carpenter, L.L. (2008). Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *Journal of behaviour therapy and experimental psychiatry*, 39, 87-88.
- Kelly, O., Matheson, K., Martinez, A., Merali, Z., y Anisma, H. (2007). Psychosocial stress evoked by a virtual audience: Relation to neuroendocrine activity. *Cyberpsychology & Behavior*, 5, 655-662.
- Kirschbaum, C., Bartussek, D., y Strasburger, C.J. (1992). Cortisol responses to psychological stress and correlations with personality traits. *Personality and Individual Differences*, 13, 1353-1357.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., y Hellhammer, D.H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154-162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., y Hellhammer, D.H. (1993). The “Trier Social Stress Test” – A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.
- Kirschbaum, C., Prüssner, J.C., Stone, A.A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., ...Hellhammer, D.H. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57, 468-474.

- Kohn, P.M., y MacDonald J.E. (1992). The survey of recent life experiences: A decontaminated Hassles Scale for adults. *Journal of Behavioral Medicine*, 15, 221-236.
- Köller, M.D., Templ, E., Riedl, M., Clodi, M., Wagner, O., Smolen, S.J., y Luger, A. (2004). Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Disease*, 63, 1677-1680.
- Kotlyar, M., Donahue, C., Thuras, P., Kushner, M.G., O’Gorman, N., Smith, E.A., y Adson, D.E. (2008). Physiological response to a speech stressor presented in a virtual reality environment. *Psychophysiology*, 45, 1034-1037.
- Kudielka, B.M., Hellhammer, J., Hellhammer, D.H., Wolf, O.T., Pirke, K.M., Varadi, E., ...Kirschbaum, C., (1998). Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1756–1761.
- Kudielka, B.M., y Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, 69, 113-132.
- Kudielka, B.M., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., y Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 983-992.
- Kunz-Ebrecht, S.R., Mohamed-Ali, V., Feldman, P.J., Kirschbaum, C., y Steptoe, A. (2003). Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain, Behavior & Immunity*, 17, 373-383.

- Kuriya, B., Gladman D.D., Ibañez, D., y Urowitz, M.B. (2008). Quality of Life Over Time in Patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 59, 181-185.
- Lazarus, R.S., y Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York, NY: Springer.
- Liu, M.F., Lee, J.H., Weng, T.H., y Lee, Y.Y. (1998). Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 27, 291-295.
- McElhone, K., Abbott, J., y Teh, L.S. (2006). A review of health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15, 633-643.
- McElhone, K., Abbott, J., Shelmerdine, J., Bruce, I.N., Ahmad, Y., Gordon, C., ...Teh, L.S. (2007). Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the Lupus QoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 57, 972-979.
- McGrath, H. Jr., Bell, J.M., Haynes, M., y Wilson, W.A. (1990). UV-A light decreases disease activity in humans with lupus. *Arthritis & Rheumatism*, 33, 161-165.
- Miret, C., Espinosa, G., Cervera, R., y Font, J. (1998). *Lupus Eritematoso Sistémico*. Barcelona: Editorial MRA, S.L.
- Moder, K.G., Miller, T.D., y Tazelaar, H.D. (1999). Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clinical Proceedings*, 74, 275-284.
- Mok, C.C., Ho, L.Y., Leung, H.W., y Wong, L.G. (2010). Performance of anti-C1q, antinucleosome and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. *Translational Research*, 156, 320-325.

- Monastero, R., Bettini, P., Del Zotto, E., Cottini, E., Tincani, A., Balestrieri, G., ...Padovani, A. (2001). Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with or without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal of Neurological Sciences*, 184, 33-39.
- Motivala, S.J., Khanna, D., FitzGerald, J., y Irwin, M.R. (2008). Stress activation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: protective effects of tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis & Rheumatism*, 58, 376-383.
- Moya-Albiol, L., y Salvador, A. (2001). Empleo de estresores psicológicos de laboratorio en el estudio de la respuesta psicofisiológica al estrés. *Anales de Psicología*, 17, 69-81.
- Munck, A., Guyre, P.M., y Holbrook, N.J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews*, 5, 25-44.
- Ng, P., y Chang, W. (2007). Group psychosocial program for enhancing psychological well-being of people with systemic lupus erythematosus. *Journal of Social Work in Disability & Rehabilitation*, 6, 75-87.
- Navarrete-Navarrete, N. (2006). Efectos de la terapia de afrontamiento del estrés cotidiano en pacientes con lupus. Tesis Doctoral: Universidad de Granada.
- Navarrete-Navarrete, N., Peralta-Ramírez, M.I., Sabio-Sánchez, J.M., Coín, M.A., Robles-Ortega, H., Hidalgo-Tenorio, C., ...Jiménez-Alonso, J. (2010). Efficacy of cognitive behavioural therapy for the treatment of chronic stress in patients with lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79, 107-115.

- Navarrete-Navarrete, N., Peralta-Ramírez, M.I., Sabio, J.M., Martínez-Egea, I., Santos-Ruiz, A., y Jiménez-Alonso, J. (2010). Quality of life predictor factors in patients with SLE and their modification after Cognitive-Behavioural Therapy. *Lupus*, 19, 1632-1639.
- Panopalis P., y Clarke, A. (2006). Quality of life in systemic lupus erythematosus. *Clinical Developmental Immunology*, 13, 321-324.
- Parker, K.J., Schatzberg, A.F., y Lyons, D.M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior*, 43, 60–66.
- Pawlak, C.R., Jacobs, R., Mikeska, E., Ochsmann, S., Lombardi, M.S., Kavelaars, A., ...Schedlowski, M. (1999). Patients with Systemic Lupus Erythematosus differ from healthy controls their immunological response to acute psychological stress. *Brain, Behavior and Immunity*, 13, 287-302.
- Pawlak, C.R., Witte, T., Heiken, H., Hundt, M., Schubert, J., Wiese, B., ...Schedlowski, M. (2003). Flares in Patients with systemic lupus erythematosus are associated with Daily Psychological Stress. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 72, 159-165.
- Peralta-Ramírez, M.I., Jiménez-Alonso, J., Godoy-García, J.F., y Pérez-García, M. (2004). The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosomatic Medicine*, 66, 788-794.
- Peralta-Ramírez, M.I., Jiménez-Alonso, J., y Pérez-García, M. (2009). Which stressors are responsible for the worsening in the clinical symptomatology of lupus? *Health*, 1, 313-319.
- Peralta-Ramírez, M.I., Navarrete-Navarrete, N., y Pérez-García, M. (2006). La importancia del estrés psicosocial y su abordaje psicológico y educativo en el lupus.

- En Educación social, formación, realidad y retos. Coord. Fanny T. Añaños Bedriñana. Grupo Editorial Universitario. Granada. 5, 471-482.
- Peralta-Ramírez, M.I., Verdejo, A., Muñoz, M.A., Sabio, J.M., Jiménez-Alonso, J.M., y Pérez-García, M. (2007). Lupus Symptoms Inventory (LSI): Development and Validation of a self-evaluation inventory of the subjective symptoms of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 14, 344-350.
- Petri, M., Lakatta, C., Magder, L., y Goldman, D.W. (1994). Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine*, 96, 254-259.
- Preston, S.D., Buchanan, T.W., Stansfield, R.B., y Bechara, A. (2007). Effects of anticipatory stress on decision-making in a gambling task. *Behavioral Neuroscience*, 121, 257—263.
- Pool, A.J., Whipp, B.J., Skasick, A.J., Alavi, A., Bland, J.M., y Axford, J.S. (2004). Serum cortisol reduction and abnormal prolactin and CD4+/CD8+ T-cell response as a result of controlled exercise in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus despite unaltered muscle energetics. *Rheumatology (Oxford)*, 43, 43-48.
- Putman, P., Antypa, N., Crysovergi, P., y Van der Does, W.A.J. (2010). Exogenous cortisol acutely influences motivated decision making in healthy young men. *Psychopharmacology*, 208, 257–263.
- Ramal, L.M., López-Nevot, M.A., Sabio, J.M., Jáimez, L., Paco, L., Sánchez, J., ...Jiménez-Alonso, J. (2004). Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a

comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients.

*Lupus*, 13, 934-940.

Remor E. (2006). Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish Journal of Psychology*, 9, 86-93.

Remor, E., y Carrobbles, A. (2001). Versión española de la escala de estrés percibido (PPS-14): Estudio psicométrico en una muestra VIH+. *Ansiedad y Estrés*, 7, 195-201.

Reveille, J.D., Moulds, J.M., Ahn, Ch., Friedman, A.W., Baethge, B., Roseman, J., ...Alarcón, G.S. (1998). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. *Arthritis & Rheumatism.*, 41, 1161-1172.

Roberts, A.C., Robbins, T.W., y Weiskrantz, L. (1998). *The prefrontal cortex: Executive and cognitive functions*. New York: Oxford University Press.

Robles-Ortega, H., y Peralta-Ramírez, M.I. (2006). *Programa para el control del estrés*. Madrid: Pirámide.

Robles, H., Peralta, M.I., y Navarrete-Navarrete, N. (2006). Validación de la versión española del Inventario de Vulnerabilidad al Estrés de Beech, Burn y Sheffield [comunicación]. *Avances en Psicología de la Salud*, pag. 62.

Rothfield, N., Sontheimer, R.D., y Bernstein, M. (2006). Lupus erythematosus: Systemic and cutaneous manifestations. *Clinical Dermatology*, 24, 348-362.

Sabbadini, M.G., Manfredi, A.A., Bozzolo, E. Ferrari, L., Rugarli, C., y Scorza, R. (1999). Central Nervous System involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*, 8, 11-19.

- Sandín, B., Chorot, P., Lostao, L., Joiner, T.E., Santed M.A., y Valiente, R.M. (1999). Escalas PANAS de afecto positivo y negativo: Validación factorial y convergencia transcultural. *Psicothema*, 11, 37-51.
- Santos-Ruiz, A., Peralta-Ramirez, M.I., Garcia-Rios, M.C., Muñoz, M.A., Navarrete-Navarrete, N., y Blazquez-Ortiz, A. (2010). Adaptation of the trier social stress test to virtual reality: Psycho-physiological and neuroendocrine modulation. *Journal of Cybertherapy and Rehabilitation*, 3, 405-415.
- Sapolsky, R., Romero, M., y Munck, A. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21, 55-89.
- Sapolsky, R. (2008). *¿Por qué las cebras no tienen úlcera? La guía del estrés* (3ª Ed.). Madrid, España: Alianza Editorial S.A.
- Schwartz, C.E., Peng, C.K., Lester, N., Daltroy, L.H., y Goldberger, A.L. (1998). Self-reported coping behaviour in health and disease: assessment with a card sort game. *Journal of Behavioral Medicine*, 24, 41-44.
- Schmid-Ott, G., Jacobs, R., Jager, B., Klages, S., Wolf, J., Werfel, T., ...Schedlowski, M. (1998). Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 67, 37-42.
- Schubert, T., Friedmann, F., y Regenbrecht, H. (2001). The experience of presence: Factor analytic insights. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 10, 266-281.
- Schubert, C., Lampe, A., Geser, W., Noisternig, B., Fuchs, D., König, P., ...Schüssler, G. (2003). Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine

- cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 459–473.
- Schubert, C., Lampe, A., Rumpold, G., Fuchs, D., König, P., Chamson, E., y Schüssler, G. (1999). Daily psychosocial stressors interfere with the dynamics of urine neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus: An integrative single-case study. *Psychosomatic Medicine*, 61, 876–882.
- Scofield, R.H., Bruner, G.R., Namjou, B., Kimberly, R.P., Ramsey-Goldman, R., Petri, M., ...Harley, J.B. (2008). Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: Support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis & Rheumatism*, 58, 2511–2517.
- Seguí, J., Ramos-Casals, M., García-Carrasco, M., de Flores, T., Cervera, R., y Valdés M.,...Ingelmo, M. (2000). Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*, 9, 584-588.
- Seki, M., Ushiyama, C., Seta, N., Abe, K., Fukazawa, T., Asakawa, J., ...Hashimoto, H. (1998) Apoptosis of lymphocytes induced by glucocorticoids and relationship to therapeutic efficacy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 41, 823-830.
- Sestak, A.L., Fürnrohr, B.G., Harley, J.B., Merrill, J.T., y Namjou, B. (2011). The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 137-143.
- Shalimar, H.R., Deepak, K.K., Bhatia, M., Aggarwal, P., y Pandey, R.M. (2006). Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 26, 837-840.

- Sherer, Y., y Shoenfeld, Y. (1998). Stem cells transplantation a cure for autoimmune diseases. *Lupus*, 7, 137-140.
- Shirotsuki, K., Izawa, S., Sugaya, N., Yamada, K.C., Ogawa, N., Ouchi, Y., ...Nomura, S. (2009). Salivary cortisol and DHEA reactivity to psychosocial stress in socially anxious males. *The International Journal of Psychophysiology*, 72, 198-203.
- Shalimar, H.R., Deepak, K.K., Bhatia, M., Aggarwal, P., y Pandey, R.M. (2006). Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 26, 837-840.
- Sherer, Y., y Shoenfeld, Y. (1998). Stem cells transplantation a cure for autoimmune diseases. *Lupus*, 7, 137-140.
- Sjörs, A., Larsson, B., Karlson, B., Österberg, K., Dahlman, J., y Gerdle, B. (2010). Salivary cortisol response to acute stress and its relation to psychological factors in women with chronic trapezius myalgia – A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 674-685.
- Smith, P.P., y Gordon, C. (2010). Systemic lupus erythematosus: Clinical presentations. *Autoimmunity Reviews*, 10, 43–45.
- Smith-Bouvier, D.L., Divekar, A.A., Sasidhar, M., Du, S., Tiwari-Woodruff, S.K., King, J.K., ...Voskuhl, R.R. (2008). A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *Journal of Experimental Medicine*, 205, 1099–1108.
- Sociedad Española de Medicina Interna. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas de la SEMI : Lupus eritematoso sistémico. Recuperado 6 de Julio de 2011, de [http://www.fesemi.org/grupos/otros/publicaciones/guia\\_les\\_2011.pdf](http://www.fesemi.org/grupos/otros/publicaciones/guia_les_2011.pdf)

- Sohng, K.Y. (2003). Effects of a self-management course for patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Advanced Nursing*, 42, 479-486.
- Spangenberg, J.J., Möller, A.T., Hugo, F.J., Halland, A.M., y Whitelaw, D.A. (2000). The nature and prevalence of neuropsychological impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 42, 123-133.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., y Lushene, R.E. (1999). *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo*. Madrid: TEA Ediciones.
- Starcke, K., Polzer, C., Wolf, O.T., y Brand, M. (2011). Does stress alter everyday moral decision-making? *Psychoneuroendocrinology*, 36, 210—219.
- Starcke, K., Wolf, O.T., Markowitsch, H.J., y Brand, M. (2008). Anticipatory stress influences decision-making under explicit risk conditions. *Behavior Neuroscience*, 122, 1352—1360.
- Stojanovich, L., y Marisavljevich, D. (2008). Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 7, 209-213.
- Stoll, T., Gordon, C., Seifert, B., Richardson, K., Malik, J., Bacon, P.A., y Isenberg, D.A. (1997). Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 24, 1608–1614.
- Stoll, T., Seifert, B., y Isenberg, D.A. (1996). SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, 35, 248-254.

- Stoll, T., Stucki, G., Malik, J., Pyke, S., y Isenberg, D.A. (1996). Further validation of the BIGAN disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55, 756-760.
- Stuss, D.T., y Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Stuss, D.T., y Knight, R.R. (2002). *Principles of frontal lobe functioning*. New York: Oxford University Press.
- Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., ...Winchester, R.J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 25, 1271-1277.
- Tam, L.S., Wong, A., Mok, V.C., Zhu, Y.E., Kwok, L.W., Li, T.K., ...Li, E.K. (2008). The relationship between neuropsychiatric, clinical and laboratory variables and quality of life of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 35, 1038-1045.
- Taylor, J.K., y McMurray, R.V. (2011). Medical therapy for systemic lupus erythematosus. *Journal of the Mississippi State Medical Association*, 52, 39-43.
- Thumboo, J., Fong, K.Y., Chan, S.P., Leong, K.H., Feng, P.H., Thio, S.T., y Boey, M.L. (2000). A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 27, 1414-1420.
- Thumboo, J., Fong, K.Y., Ng, T.P. Leong, K.H., Feng, P.H., Thio, S.T., y Boey, M.L. (1999). Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *The Journal of Rheumatology*, 26, 97-102.

- Torre, O., y Harari, S. (2011). Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Press Médicale*, 40 (1 Pt 2), e19-e29.
- Van den Bos, R., den Heijer, E., Vlaar, S., y Houx, B.B. (2007). Exploring gender differences in decision-making using the Iowa Gambling Task. In Elsworth, J.E. (Ed.), *Psychology of decision making in education, behavior & high risk situations* (pp. 207—226). Nova Science Publishers Inc.
- Van den Bos, R., Harteveld, M., y Stoop, H. (2009). Stress and decision-making in humans: Performance is related to cortisol reactivity, albeit differentially in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1449—1458.
- Van der Goes, M.C., Bossema, E.R., Hartkamp, A., Godaert, G.L.R., Jacobs, J.W.G., Kruize, A.A., ...Geenen, R. (2011). Cortisol during the day in patients with systemic lupus erythematosus or primary Sjögren's Syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 38, 285-288.
- Van Honk, J., Schutter, D.J.L.G., Hermans, E.J., y Putman, P. (2003). Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroendocrinology*, 14, 1993-1996.
- Verdejo-Garcia, A., y Perez-Garcia, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190, 517-530.
- Vinaccia, S., Quinceno, J., Zapata, C., Abad, L., Pineda, R., y Anaya, J. (2006). Calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Psicología*, 15, 57-65.

- Wang, C., Mayo, N.E., y Fortin, P.R. (2001). The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 28, 525–532.
- Wallace, D.J. (1994). Does stress or trauma cause or aggravate rheumatic disease? *Baillière's Clinical Rheumatology*, 8, 149-159.
- Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., y Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA: The Health Institute.
- Watson, D., Clark, L. A., y Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 47, 1063–1070.
- Wekking E.M., y Vingerhoets, A.J.J. (1991). Daily stressors and systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis-first findings. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 55, 108–113.
- Welch, T.R., Brickman, C., Bishof, N., Maringhini, S., Rutkowski, M. y Frenzke, M. (1998). The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4A. *Journal Clinical Immunology*, 18, 48-51.
- Wilder, R. (1995). Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 13, 307-338.
- Williams, R.A., Hagerly, B.M., y Brooks, G. (2004). Trier Social Stress Test. A method for use in nursing research. *Nursing Research*, 53, 277-280.
- WHOQOL Group. (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 41, 1403–1409.

- Yen, J.C., Abrahamowicz, M., Dobkin, P.L., Clarke, A.E., Battista, R.N., Fortin, P.R. (2003). Determinants of discordance between patients and physicians in their assessment of lupus activity. *The Journal of Rheumatology*, 30, 1967-1976.
- Yildirim-Toruner, C., y Diamond, B. (2011). Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127, 303-312.
- Zea-Zea-Mendoza, A.C, Vázquez-Díaz, , A.C, Vázquez-Díaz, M. (1998). Lupus Eritematoso Sistémico. Manifestaciones clínicas. *Medicine. Reumatología*, 22, 985-994.
- Zietz, B., Reber, T., Oertel, M., Gluck, T., Scholmerich, J., y Straub, R.H. (2000). Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. II. Dissociation between androstenedione, cortisol, or dehydrosterone and interleukina 6 or tumor necrosis factor. *Journal of Rheumatology*, 27, 911-918.

**ANEXOS**





Original breve

## Adaptación y validación de la versión española de una medida específica de la calidad de vida en los pacientes con lupus eritematoso sistémico: el Lupus Quality of Life

Viviana González-Rodríguez<sup>a</sup>, María Isabel Peralta-Ramírez<sup>a,\*</sup>, Nuria Navarrete-Navarrete<sup>b</sup>, Jose Luis Callejas-Rubio<sup>c</sup>, Ana María Santos Ruiz<sup>a</sup> y Munther Khamashta<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología, Universidad de Granada, España

<sup>b</sup>Unidad de Autoinmunes, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup>Unidad de Autoinmunes, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>d</sup>Lupus Research Unit, The Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, England

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2009

Aceptado el 24 de abril de 2009

On-line el 31 de julio de 2009

#### Palabras clave:

Lupus Quality of Life  
Lupus eritematoso sistémico  
Calidad de vida

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la calidad de vida. Hay varios instrumentos específicos que miden la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), pero ninguno se ha adaptado al español. El objetivo de este trabajo fue adaptar y validar en la población española una medida específica de la CVRS en los pacientes con LES.

**Pacientes y métodos:** La adaptación se basó en el método de traducción y retrotraducción de la versión inglesa del LupusQoL (Lupus Quality of Life) y su aplicación en 115 adultos con LES.

**Resultados:** El análisis factorial identificó 5 dominios del LupusQoL; la fiabilidad evidenció un alto coeficiente en el alfa de Cronbach de 0,977 y en el método de las 2 mitades de Guttman de 0,936; las correlaciones significativas del LupusQoL con el Medical Outcome Survey muestran alta validez convergente del cuestionario, mientras que las correlaciones con el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index y el System Lupus International Collaborating Clinics fueron bajas, lo que evidencia su validez discriminante.

**Conclusión:** La versión española del LupusQoL cuenta con estables propiedades psicométricas para medir la CVRS en las personas con LES en ámbitos clínicos y de investigación en la población hispanoparlante.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Adaptation and validation of the Spanish version of a disease-specific quality of life measure in patients with systemic lupus erythematosus: The Lupus Quality of Life

#### ABSTRACT

**Background and objective:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an auto-immune disease that seriously affects quality of life. There are various specific instruments that measure health-related quality of life (HRQOL), but none of them has been adapted to Spanish. We intended to adapt and validate in a Spanish population a specific HRQOL measure in patients with SLE.

**Patients and methods:** The adaptation was carried out using the translation and back-translation method of the English version of the LupusQoL, with its subsequent application to 115 adults with SLE.

**Results:** The factorial analysis identified 5 domains of the LupusQoL; the reliability tests showed a high Cronbach  $\alpha$  coefficient of 0.977 and a high Guttman two-halves coefficient of 0.936; the significant correlations of the LupusQoL with the SF-36 showed a high convergent validity of the questionnaire; in addition, the correlations with the SLEDAI and SLICC were low, which showed its discriminated validity.

**Conclusion:** The Spanish version of the LupusQoL has stable psychometric properties to measure HRQOL in people with SLE in clinical and research settings in a Spanish-speaking population.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Lupus Quality of Life  
Systemic lupus erythematosus  
Quality of life

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mperalta@ugr.es (M.I. Peralta-Ramírez).

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad autoinmunitaria de carácter crónico, cursa en forma de brotes y remisiones, y presenta síntomas variables, impredecibles e inespecíficos<sup>1</sup>. La eficacia en el tratamiento ha permitido el aumento en la supervivencia, pero el uso de medicamentos no exentos de toxicidad, sumado a las propias manifestaciones de la enfermedad, hacen que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con LES se vea afectada de manera significativa. Diversos estudios concluyen que hay una peor CVRS en comparación con las personas sanas y de manera similar (o a veces peor) que otros enfermos crónicos<sup>2,3</sup>. Para evaluar la CVRS en los pacientes con LES se cuenta con 2 tipos de instrumentos<sup>4</sup>: los cuestionarios genéricos, entre los que se destacan el SF-36 (Medical Outcome Survey) y el European Quality of Life Questionnaire, que se han adaptado al español; y los cuestionarios específicos SSC (Specific Symptom Checklist), SLEQOL (Systemic Lupus Erythematosus-specific Quality-Of-Life), SMILEY (Simple Measure of the Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters) y LupusQoL (Lupus Quality of Life), pero ninguno de éstos se ha adaptado al español. Dada la importancia de evaluar la CVRS en las personas con LES, el objetivo del presente estudio instrumental es la adaptación y la validación del LupusQoL en la población española. Se ha elegido este instrumento ya que sus ítems se basaron en la percepción de la CVRS de los propios pacientes con LES; da una puntuación por dominios, lo que lo hace más sensible y específico, y su proceso de desarrollo y validación evidenció que tiene estables propiedades psicométricas.

## Pacientes y método

**Participantes.** Un total de 180 cuestionarios se repartieron entre los pacientes de los Hospitales Universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada. Los pacientes debían cumplir al menos 4 de los criterios del American College of Rheumatology<sup>5</sup> para el LES. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Un total de 115 pacientes (el 87,8% eran mujeres y el 12,2% eran varones) completaron los cuestionarios. La media de la edad fue de 39,89 años (desviación típica [DT] de 12,90). La duración media de la enfermedad fue de 9,95 años (DT de 7,22), la actividad de la enfermedad, o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), fue de 2,5 (3,8) y el daño de la enfermedad o el SLICC (System Lupus International Collaborating Clinics) fue de 0,42 (0,9).

**Instrumentos.** Versión española del LupusQoL<sup>6</sup>, instrumento que mide la CVRS en los adultos con LES, que da una puntuación por dominios que va desde 0 (peor CVRS) hasta 100 (mejor CVRS), que se puede obtener si se sigue la siguiente fórmula: se suman las respuestas por dominio y se divide entre el número total de ítems de ese dominio; el valor resultante se divide entre 4 y luego se multiplica por 100. El SF-36<sup>7</sup>, inventario de síntomas del lupus<sup>8</sup>, este instrumento de autoinforme evalúa los 7 síntomas más característicos de la enfermedad de forma subjetiva en los pacientes con LES, y, por último, para saber el daño y la actividad de la enfermedad se calcularon el SLEDAI<sup>9</sup> y SLICC<sup>10</sup>.

**Procedimiento.** La traducción se basó en el método de traducción y retrotraducción. Dos personas con experiencia clínica en LES tradujeron al castellano el cuestionario original. Luego una persona bilingüe lo tradujo de nuevo al inglés y se lo comparó con la versión inglesa original. Posteriormente, se contactaron los pacientes a quienes se les dio un cuadernillo con el consentimiento informado, sus datos sociodemográficos y los instrumentos anteriormente citados para que lo completaran. A algunos de los pacientes se les envió el cuadernillo por correo. Por último, se obtuvieron los índices del SLEDAI y del SLICC.

## Resultados

### Estructura de la versión española del Lupus Quality of Life: análisis factorial

Se realizó el análisis factorial exploratorio de los componentes principales con rotación varimax de la versión española del LupusQoL con el fin de comprobar la estructura del instrumento y sus dominios. Los factores se seleccionaron mediante la aplicación de la regla de Kaiser (conservar factores con valor propio mayor a 1) y mediante el análisis del gráfico de sedimentación. Los resultados mostraron 5 factores, los cuales explicaban el 74,76% de la variancia total de los datos, lo que produjo un agrupamiento de los 8 dominios encontrados por los autores del instrumento. El primer factor, denominado *salud física* (valor propio de 19,69), explica el 57,93% de la variancia común. Este factor agrupa los dominios de salud física, planificación del futuro y dolor de la escala original (excepto en 2 ítems relativos a la calidad del sueño) y refleja los aspectos relacionados con la implicación que tiene el LES en las actividades físicas en el presente y en el futuro. El segundo factor, *salud emocional* (valor propio de 1,71), explica el 5,03% de la variancia común y agrupa los 2 ítems referentes al sueño, el dominio de la salud emocional y el dominio de fatiga de la versión original. Hace referencia a aquellos aspectos relacionados con la salud emocional, la calidad del sueño y la vitalidad afectados a causa del LES (tabla 1). Los restantes 3 factores conservaron los mismos ítems que la versión inglesa: el tercer factor, denominado *imagen corporal*, se refiere a cómo el lupus ha afectado los aspectos relacionados con la imagen física del paciente. El cuarto factor, *carga a los otros*, hace referencia a la percepción que tiene el paciente de cómo su LES puede provocar que sea una carga para las personas cercanas a él y cómo lo afecta. Por último, el factor *relaciones sexuales* implica la afectación del LES sobre el deseo sexual. Además, en la tabla 1 se presentan las medias, la DT y los rangos de puntuación de los pacientes con lupus en cada una de las subescalas. El dominio en el que las personas con lupus presentaban una peor puntuación fue en la subescala de sentimiento de carga hacia los otros y el dominio en el que presentaban una mayor CVRS fue la imagen corporal. Las mujeres puntuaron levemente menos que los varones en los dominios de salud física (67,37 frente a 74,70), emocional (59,61 frente a 63,24) e imagen corporal (72,12 frente a 85), sin diferencias de sexo en los otros dominios.

### Fiabilidad y validez de la versión española del Lupus Quality of Life

La consistencia interna del cuestionario se calculó a partir del análisis del coeficiente alfa de Cronbach y mediante el método de las 2 mitades de Guttman. Los resultados mostraron una alta fiabilidad del instrumento, el alfa de Cronbach de todos los ítems fue de 0,977 y de 0,936 mediante el método de 2 mitades de Guttman. Asimismo, estos altos coeficientes también se han encontrado en los 5 dominios del instrumento donde los valores oscilaron entre 0,776 (carga para otros) y 0,961 (salud física). Con el fin de comprobar la validez convergente, se llevaron a cabo correlaciones bivariadas de Pearson entre las distintas subescalas del LupusQoL y del SF-36. Como se esperaba, las correlaciones entre ambos son altamente significativas, muestran un valor de significación superior a 0,02. Para comprobar la validez discriminante se realizaron correlaciones entre las dimensiones del LupusQoL y el inventario de síntomas del lupus, el SLEDAI y el SLICC. Con respecto a los 2 últimos, no se encontraron correlaciones en la mayoría de los dominios, excepto en aquellos que tenían que ver con la salud física tanto en el SLEDAI como en el SLICC, y en los que implicaban afectación de la imagen corporal

**Tabla 1**  
Matriz de factores de la versión española del Lupus Quality of Life y puntuaciones medias, desviación típica y rangos de los pacientes con lupus en cada factor

	Factor 1 Salud física	Factor 2 Salud emocional	Factor 3 Imagen corporal	Factor 4 Carga para otros	Factor 5 Relaciones sexuales	Total Media $\pm$ DT (rango)
Ítem 1	<b>0,655</b>	0,243	0,126	0,298	0,357	68,24 $\pm$ 27,19 (2,08-100)
Ítem 2	<b>0,757</b>	0,209	0,206	0,139	0,302	
Ítem 3	<b>0,712</b>	0,306	0,227	0,185	0,024	
Ítem 4	<b>0,716</b>	0,287	0,212	0,192	0,353	
Ítem 5	<b>0,603</b>	0,325	0,166	0,134	0,366	
Ítem 6	<b>0,697</b>	0,216	0,183	0,340	0,208	
Ítem 7	<b>0,600</b>	0,241	0,151	0,355	0,457	
Ítem 9	<b>0,528</b>	0,355	0,278	0,308	0,167	
Ítem 11	<b>0,538</b>	0,288	0,276	0,281	0,333	
Ítem 12	<b>0,700</b>	0,303	0,443	0,149	0,071	
Ítem 13	<b>0,772</b>	0,253	0,352	0,137	0,200	
Ítem 14	<b>0,701</b>	0,318	0,420	0,238	0,181	
Ítem 8	0,418	<b>0,502</b>	0,025	0,219	0,444	600,05 $\pm$ 270,05 (40,17-100)
Ítem 10	0,402	<b>0,561</b>	0,072	0,277	0,372	
Ítem 20	0,248	<b>0,534</b>	0,468	0,223	0,331	
Ítem 21	0,155	<b>0,738</b>	0,268	0,183	0,299	
Ítem 22	0,327	<b>0,767</b>	0,257	0,203	0,112	
Ítem 23	0,264	<b>0,778</b>	0,235	0,151	0,182	
Ítem 24	0,238	<b>0,699</b>	0,269	0,371	0,044	
Ítem 25	0,370	<b>0,704</b>	0,320	0,186	0,058	
Ítem 31	0,485	<b>0,503</b>	0,323	0,123	0,296	
Ítem 32	0,396	<b>0,414</b>	0,150	0,486	0,449	
Ítem 33	0,326	<b>0,426</b>	-0,114	0,410	0,316	
Ítem 34	0,339	<b>0,583</b>	0,147	0,294	0,332	
Ítem 26	0,298	0,236	<b>0,760</b>	0,177	0,235	73,69 $\pm$ 29,35 (0,00-100)
Ítem 27	0,482	0,320	<b>0,644</b>	0,240	0,009	
Ítem 28	0,161	0,186	<b>0,806</b>	0,123	0,201	
Ítem 29	0,322	0,325	<b>0,461</b>	0,212	-0,074	56,44 $\pm$ 32,87 (0,00-100)
Ítem 30	0,248	0,163	<b>0,750</b>	0,240	0,226	
Ítem 17	0,183	0,261	0,287	<b>0,787</b>	0,133	
Ítem 18	0,247	0,287	0,256	<b>0,811</b>	0,123	
Ítem 19	0,303	0,222	0,230	<b>0,759</b>	0,121	67,28 $\pm$ 33,38 (0,00-100)
Ítem 15	0,355	0,254	0,347	0,160	<b>0,730</b>	
Ítem 16	0,364	0,219	0,331	0,106	<b>0,730</b>	
Autovalor	19,698	1,712	1,699	1,277	1,034	
% de variancia	57,934	5,035	4,997	3,755	3,043	

Los pesos factoriales superiores a 0,4 en valor absoluto relevantes para el dominio se han destacado en cursiva.  
DT: desviación típica.

**Tabla 2**  
Correlaciones entre los dominios del Lupus Quality of Life y las dimensiones generales del Medical Outcome Survey, el inventario de síntomas, el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index y el System Lupus International Collaborating Clinics

LupusQoL	SF-36 (validez convergente)		Validez discriminante		
	Salud física	Salud mental	Inventario de síntomas	SLEDAI	SLICC
Salud física	0,789**	0,531**	-0,716**	-0,219*	-0,223*
Salud emocional	0,680**	0,694**	-0,66**	-0,148	-0,124
Imagen corporal	0,557**	0,456**	-0,595**	-0,229*	-0,136
Carga de otros	0,573**	0,524**	-0,551**	-0,190*	-0,141
Relaciones sexuales	0,675**	0,327**	-0,629**	-0,056	0,006

\* Correlación significativa en 0,05.  
\*\* Correlación significativa en 0,02.

y carga a los otros en el SLEDAI, aunque estas últimas correlaciones no obtuvieran una alta significación. Estos resultados evidencian la validez discriminativa del instrumento. Con respecto al inventario de síntomas, se esperaban correlaciones bajas, sin embargo se encontraron correlaciones significativas (tabla 2).

## Discusión

Dado que evaluar la CVRS en los pacientes con LES es de fundamental importancia, este estudio muestra el proceso de adaptación y validación al español de un instrumento con este fin,

denominado LupusQoL. El análisis factorial de la versión española del LupusQoL muestra un cuestionario compuesto por 5 dominios: salud física, salud emocional, imagen corporal, carga a los otros y relaciones sexuales. La mayor diferencia con la versión inglesa reside en que ésta reflejaba 8 dominios, mientras que la versión española agrupa en el dominio salud física lo que para la población inglesa eran 3 (salud física, dolor y planificación del futuro). En el dominio salud emocional, la población española agrupa los ítems relativos al sueño, la fatiga y la salud emocional. Los resultados mostraron una alta fiabilidad del instrumento tanto de forma general como en cada una de sus dimensiones. Además, se encontró una buena validez convergente, ya que presenta una alta correlación con el SF-36 y discriminante debido a que la

correlación con el SLEDAI y el SLICC fue baja en la mayoría de las subescalas. Sin embargo, se encontró una alta correlación del LupusQoL con el inventario de síntomas, que puede deberse a que el inventario de síntomas es una escala subjetiva sobre la percepción que tiene el paciente de su estado físico actual, por lo que lo pudo relacionar más fácilmente con su calidad de vida. Aunque la muestra empleada es limitada dada la casuística de esta enfermedad, los resultados encontrados en este estudio muestran que la versión española del LupusQoL presenta propiedades psicométricas estables, muy útil tanto para utilizarse en investigación, ya que permite la obtención de datos empíricos, así como para la práctica clínica de la valoración del estado de los pacientes y del curso de la evolución de la enfermedad.

#### Financiación

El Ministerio de Educación y Ciencia concedió a este estudio el proyecto SEJ2007-61857/PSIC, gracias al cual se ha podido desarrollar.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Norberto Ortego Centeno y al Dr. Juan Jiménez Alonso su apoyo y colaboración.

#### Bibliografía

1. Seguí J, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, De Flores T, Cervera R, Valdés M, et al. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*. 2000;9:584–8.
2. Vinaccia S, Quinceno J, Zapata C, Abad L, Pineda R, Anaya J. Calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb de Psicol*. 2006;15:57–65.
3. McElhone K, Abbott J, Teh L-S. A review of health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:633–43.
4. Panopalis P, Clarke A. Quality of life in systemic lupus erythematosus. *Clin Develop Imm*. 2006;13:321–4.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7.
6. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:972–9.
7. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771–6.
8. Peralta-Ramírez MI, Verdejo A, Muñoz MA, Sabio JM, Jiménez-Alonso JM, Pérez-García M. Lupus Symptoms Inventory (LSI): Development and validation of a self-evaluation inventory of the subjective symptoms of systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2007;14:344–50.
9. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630–40.
10. Gladman D, Urowitz MB, Goldsmith C, Fortin P, Ginzler E, Gordon C. The reliability of the SLICC/ACR damage index in patients with SLE. *Arthritis Rheum*. 1997;40:809–13.

## ADAPTATION OF THE TRIER SOCIAL STRESS TEST TO VIRTUAL REALITY: PSYCHO-PHYSIOLOGICAL AND NEUROENDOCRINE MODULATION

Ana Santos Ruiz,<sup>1</sup> Maria Isabel Peralta-Ramirez<sup>1</sup>, Maria Carmen Garcia-Rios<sup>2</sup>, Miguel A. Muñoz<sup>3</sup>, Nuria Navarrete-Navarrete<sup>4</sup> and Antonia Blazquez-Ortiz<sup>5</sup>

The Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum et al., 1993) is currently the most commonly used psychosocial stressor to generate a response of the axes involved in stress. The TSST has proven effective in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In addition, new technologies, such as virtual reality (VR), are being integrated into stress research protocols (Kelly et al., 2007).

To determine whether TSST as applied to VR leads to the sympathetic and neuroendocrine activation in a group of healthy individuals. Also, this study aims to connect this response with different psychological variables regarding stress vulnerability, psychopathology, and personality. Twenty-one university students (6 male and 15 female) were exposed to a modified version of the TSST adapted to a virtual environment (VE), in which they have to deliver a speech. Electrodermal activity and salivary cortisol secretion were simultaneously registered at different instances.

After the task, sympathetic activation was observed in all participants, as well as increase in the cortisol secretion in 14 of the students. This increase was statistically significant in the moment prior to the speech and the moment after in the responder group. In the same fashion, statistically significant differences were found in the responder group only regarding obsession and compulsion scales and extroversion, which were higher in the responder group. Our findings support the use of the TSST paradigm in VR as an experimental situation appropriate to research designs in laboratory aiming to study the modulation of the axes implied in response to stress.

*Keywords:* TSST, Virtual Reality, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Psychophysiological Activation, Salivary Cortisol

### INTRODUCTION

In recent decades, neuroscientific research on stress has notably increased. In order to induce psychophysiological responses to stress similar to those in real life a great number of stressor agents has been used, such as acute psychological stressors that activate the sympathetic-adrenomedullary system and affect the immune

system (Cacioppo, 1994). The tasks that have been used most often are public speaking, arithmetic, Stroop test, video-games, problem solving, and reaction time (Moya-Albiol & Salvador, 2001). In the same fashion, response to stress originated in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been widely used in the increase of blood or salivary cortisol levels when an in-

Corresponding Author:

Ana Santos Ruiz, Personality, Assessment and Psychological Treatment Department, University of Granada, Campus de Cartuja, s/n, 18071 Granada, Spain, Tel: (0034) 687976047, Fax: (0034) 958243749, E-mail: anasantos@ugr.es

<sup>1</sup>University of Granada, Campus de Cartuja, s/n, 18071 Granada, Spain

<sup>2</sup>School of Health Sciences, University of Granada, Spain

<sup>3</sup>University of Balearic Islands, Spain

<sup>4</sup>Universitary Hospital "Virgen de las Nieves," Granada, Spain

<sup>5</sup>Universitary Hospital "San Cecilio," Granada, Spain

dividual faces acute stress-inducing situations. In their revision of acute stressors used to activate cortisol secretion, Dickerson & Kemeny (2004) highlight the following stressors used in the laboratory – cognitive tests (e.g. mental arithmetic tasks), Stroop test, time-vigilance tasks, analytic perception tasks, public speaking, combined cognitive and public speaking task, noise exposure, and emotion induction by means of films or images. These authors found that the most effective type of stressor task to generate significant cortisol responses was a combined cognitive and public speaking task, as its size effect was twice as much as for cognitive and public speaking tasks performed separately. Therefore, the Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993) has become the psychosocial stressor most used in the laboratory to generate the response of the involved axes. The TSST integrates a public speaking task with an arithmetic task and has proven effective in activating the HPA axis (Kelly et al., 2008; Kudielka, Schommer, Hellhammer & Kirschbaum, 2004; Williams, Hagerty & Brooks, 2004).

The traditional TSST proposed by Kirschbaum et al. (1993) consists of a brief anticipatory stress period, where the individual must prepare a speech addressing their eligibility for a job. Then, a second phase follows, in which the individual delivers the speech and completes an arithmetic task in front of an audience who has previously been trained to be neutral in both their verbal and nonverbal behavior (Foley & Kirschbaum, 2010). The main components of this task are the social-evaluative and uncontrollable threats, which are necessary for a stressor stimulus or situation to generate cortisol responses (Dickerson & Kemeny, 2004).

Ever since its design, this psychosocial stressor has been used to measure the response to stress in different population groups, such as children (TSST-C, Buske-Kirschbaum et al., 1997), middle-aged adults (Fiocco, Joobar & Lupien, 2007) and seniors (Kudielka et al., 1998), and in different pathologies, such as psychiatric patients (Brenner et al., 2009), metabolic syndrome (Chrousos, 2000), systemic hypertension (Esler et al., 2008), systemic erythematous lupus (Pawlak, 1999), and myalgia (Sjörs et al., 2010). In addition, it has been used to study the relationship between stress and several psychological variables, such as depression (Parker et al., 2003), social anxiety (Shirotsuki et al., 2009) or personality features (Kirschbaum, Bartussek & Strasburger,

1992; Pruessner et al., 1997). Despite several studies that have tried to establish a relationship between personality and reactivity to stress, very few have succeeded, which means that only repeated exposure to a stressor (Kirschbaum et al., 1995) and data aggregation (Pruessner et al., 1997) enable the relationship between personality and increased cortisol levels in a stressful situation. However, studies measuring blood or salivary cortisol levels with no manipulation have shown that personality features most closely related to cortisol levels were psychoticism and disinhibition (Ballanger et al., 1983) or anxiety, depression, and extroversion (Dabbs & Hopper, 1990).

Despite the fact that TSST has facilitated a breakthrough in laboratory research on stress, its application needs a wide array of resources including a real audience available for several sessions that must receive some type of honorarium, and the availability of several rooms including a room for the audience and a room for the speakers (experimental subjects). On the other hand, it is essential to bear in mind the variability of the audience, as their attitude may not be neutral or equal for all participants, despite the previous briefing. For this reason, one of the proposals in order to reduce these disadvantages would be introducing other technologies, such as VR, which can act as a neutral tool and saving human and material costs associated with the traditional TSST. In addition, the use of VR provides a measure of human interaction within a dynamic and realist 3-D environment, which facilitates the use of instruments for psychophysiological evaluation (e.g. continuous psychophysiological registration).

To date, few studies have introduced a VR component in order to study psychophysiological and neuroendocrine changes in a stressor task. Regarding psychophysiological activation, Kotlyar et al. (2008) verified the effectiveness in a speech delivered in front of a virtual audience, together with an arithmetic task, in order to generate physiological activation (blood pressure, heart rate, catecholamine in blood and blood cortisol levels) in 12 healthy individuals. The researchers found that the speech increased blood pressure, heart rate, and catecholamine of participants, while no significant changes were recorded in cortisol levels. Regarding neuroendocrine changes, a study by Hemmeter et al. (2005) showed differences in cortisol secretion depending on whether the individuals were exposed to one mental task in a static or dynamic virtual environment (VE). In this

study, four conditions were included: 1) exposure control in a static VE, without cognitive stress; 2) static VE, where participants had to perform a cognitive stressor task: speed and concentration; 3) exposure to a dynamic VE, with objects of different colors and shapes were in motion; and 4) exposure to a dynamic VE, where the participants had to perform the same task as in condition 2). The authors found that the cognitive stress condition in a VE significantly increased cortisol secretion compared with the sole exposition to the virtual (static or dynamic) environment or the performance of the mental task in a static VE. However, it was Kelly et al. (2007) who were the first to use the TSST as a stressor task integrated in VR to measure neuroendocrine changes. In the same study, the TSST was adapted to a VE and its effects were compared with those of the traditional TSST, i.e. an imaginary audience vs. a control group that did not perform the task. The authors found that the traditional TSST produced a higher increase in salivary cortisol levels, even though the imaginary audience and the VR TSST also produced significant neuroendocrine changes compared to the control group. Therefore, they were another instrument for the evaluation of the implied axes in response to stress. Nonetheless, this study did not consider other related variables, such as the immersion of the subject in the VR situation or other closely related psychological factors, such as personality features, stress vulnerability, etc.

Therefore, the main goal of our study is to verify the modulation of the axes involved in the response to stress, i.e. sympathetic activation (by means of a skin conductance test) and the HPA axis (by means of the salivary cortisol level) when exposed to a psychosocial stressor, specifically the virtual reality version of the TSST [TSST (VR)].

Secondly, we aim to establish whether or not that modulation may be connected with the different psychological variables of stress vulnerability and personality, as well as immersion in the said virtual situation.

## METHODOLOGY

### PARTICIPANTS

For the purpose of this study, we recruited 21 Physiotherapy students at the University of Granada; six were men and 15 were women. The mean age of the participants was 24 (Sd=1.2) and mean education was 14.1 years (Sd=0.43). All participants were informed about the study objectives, after which they signed an in-

formed consent form. Exclusion criteria were low cultural level (illiteracy), high blood pressure, heart disease, clinical depression, clinical anxiety or other personality disorders, use of drugs or other substances (amphetamines, alcohol, barbiturates, methadone, muscle relaxants or lithium), obesity, use of contraceptives or menopause. Additionally, menstrual course was controlled in women, considering that salivary cortisol levels are higher in the luteal phase than in the follicular phase (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka and Kirschbaum, 2005).

The participants completed a series of psychological questionnaires, after which they were informed about the TSST (VR), which was delivered as described in the procedure section below.

All of the patients gave their signed informed consent to participate in this study, which was approved by the ethics committee in our University and carried out according to the recommendations of the Helsinki Declaration.

### INSTRUMENTS

Semi-structured interview, covering sociodemographics, life and sleep habits, medication, menstrual course, and psychiatric or psychological treatment.

Stress Vulnerability Inventory (Beech, Burns, Scheffeld, 1986) in Spanish, validated by Robles-Ortega, Peralta-Ramírez & Navarrete-Navarrete (2006): consists of 22 items and evaluates the individual's predisposition to be influenced by perceived stress. Regarding reliability, Cronbach's alpha was 0.87. Regarding convergent validity, the results show a statistically positive correlation ( $p < 0.01$ ) with other evaluation instruments, such as STAI-R, Beck Depression Inventory, Somatic Symptom Scale and SRLE.

Eysenck Personality Questionnaire for Adults, EPQ-A (Eysenck and Eysenck, 1997) composed of 94 items in Yes/No modality. It gives information about three personality variables: neuroticism, extraversion, and psychoticism, as well as a fourth scale on sincerity. It has satisfactory reliability and validity.

Igroup Presence Questionnaire (Schubert, Friedmann, & Regenbrecht, 2001, IPQ): is a scale to measure the sense of experimental presence in a VE. It consists of a global scale and three subscales: spatial presence, involvement, and experimental realism.

Received Stress Scale, PSS, by Cohen, Kamarak, & Mermeistein (1983), Spanish, by Remor & Carroble (2001) is a self-report instrument evaluating the perceived stress level and the degree in which people find their lives unpredictable, uncontrollable or overcharged, aspects that have repeatedly been confirmed as major components of stress. It consists of 14 items with four response alternatives. The highest score corresponds to the highest perceived amount of stress. The Spanish version of the PSS (14 items) showed an adequate reliability (internal consistency=0.81 and test-retest=0.73), concurrent validity, and sensitivity (Remor, 2006).

Symptom Check-List 90-R, SCL-90-R (Derogatis, 1994) was developed to evaluate symptom patterns of individuals. It is a self-report scale, made up of 90 items with five response alternatives (0-4). The participants must respond according to their feelings over the last seven days, including the administration day. This is evaluated and interpreted according to nine primary dimensions (somatizations, obsessions and compulsions, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, and psychoticism) and three global indices of psychological distress (i.e. Global Severity Index, GSI; Positive Symptom Total PST; and Positive Symptom Distress Index, PSDI). This test is administered in order to discard any psychopathologies in the participants, and as a measure of anxiety and depression. It has satisfactory reliability and validity.

#### EVALUATION OF THE AXES IMPLIED IN RESPONSE TO STRESS SYMPATHETIC ACTIVATION

Physiological data of the dermal conductance were registered by the Biopac data acquisition system MP150WSW, specifically by acquisition unit GSR100C. It was registered during visualization of the virtual scenarios, taken at baseline three minutes prior to the TSST. Registering continued during the entire performance of the task, divided into three periods – anticipatory stress (5 minutes), public speaking (5 minutes) and the arithmetic task (5 minutes).

#### HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS

We collected four salivary cortisol samples and allocated them in four time periods of the study (see Protocol). For the salivary sampling we used Salivettes, consisting of two small tubes and a small piece of cotton. Participants chewed the cotton for 60 seconds and then put it into the Salivette for analysis.

The samples were analyzed at San Cecilio University Hospital by the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method, to be used in automatic analyzers Roche Elecsys 1010/2010 and module Elecsys MODULAR ANALYTICS E170.

#### PROTOCOL

##### TIMETABLE

The study was performed between 3:30-6 p.m. for all participants. Despite European studies showing that the period where cortisol levels are considered stable is between 2-4 p.m. (Kudielka & Kirschbaum, 2005), we consider that circadian and metabolic cycles in Spain differ from those in other countries. In fact, we believe that the number of sunlight hours and the differing diets would make cortisol levels in humans different than those in other European countries. In order to define the timetable for our study, we performed a pilot study aiming to collect salivary cortisol samples in ten non-smoking participants – five men and five women – with a mean age of 34.90 (Sd=11.41), every two hours throughout one day, from 8 a.m. to 10 p.m. The description of the daytime cortisol secretion together with the graph (Graph 1) is included in the Results section below.

##### VIRTUAL REALITY-ADAPTED TRIER SOCIAL STRESS TEST– TSST (VR)

This program consists of a 3-D screen where a virtual audience is presented; a pair of headphones through which the participant will hear the sounds of the VE; and a microphone, which will be used to make the participant believe that their speech is going to be recorded. Even though it is not recorded, they will only learn this upon completion of the task.

The task consists of several stages. Once it has been explained to the participants, the VE starts being projected. The participant is behind a curtain and can hear noise from the virtual room., then a three-minute psychophysiological adaptation period starts in the VE during which the subject remains immobile.

Over the next five minutes, i.e. anticipatory stress period, the participant must prepare a speech about their own qualities and defects. They will have to elicit them and then explain why they identify with them.

The exposure period starts when the curtain lifts and the virtual audience appears. The participant must then begin their speech. They have previously been informed

that their speech must last five minutes and they must be mindful of both the content and the manner in which they convey the information, as the audience could react according to the quality of the delivery itself. The participant is reminded that they must keep talking during the five minutes. From minute 2 onwards, a change of attitude occurs in the audience, and the original "interested audience" turns into a "restless audience," irrespective of the performance of the participant. This new attitude will continue until the end of the speech.

Once the speech is over, the arithmetic task starts, where the participant must serially subtract the number 13 from 1022 as quickly as possible over the last five minutes. In case of error, they will have to start again.

**CORTISOL SAMPLING MOMENTS**

After the explanation of the TSST (VR), an initial cortisol sample is taken (pre-exposure cortisol). Then, after the arithmetic task has been completed, another sample is taken (post-exposure cortisol). The third sample is taken 10 minutes after completing the task (cortisol post+10), and the last sample is taken 20 minutes after completing the task (cortisol post+20).

**PROCEDURE**

At the beginning of the study, the participants received general information and then gave their signed consent. During the laboratory adaption period (one hour), they completed the aforementioned psychological questionnaires,

i.e.: Positive Affect and Negative Affect Scale (PANAS-State1), Stress Vulnerability Inventory, Eysenck Personality Questionnaire for Adults (EPQ-A), Perceived Stress Scale, and the Symptom Check-List 90-R. After this stage, they learned what the TSST (VR) was and the stressor task began. Upon completion of the task, and after collection of post-exposition cortisol, the participants completed two questionnaires: PANAS-State2, and the Igroup.

**PRESENCE QUESTIONNAIRE**

Once the last salivary cortisol sample was collected, the participants were told that their speech had not been recorded and that the goal of the study was not to analyze their performance in public speaking and the arithmetic task, but to generate a response to stress for its further analysis. The protocol diagram of the TSST (VR) is in Figure 1 below.

**STATISTICAL ANALYSES**

In order to establish the daytime cortisol curve in the Spanish population, we performed a pilot study in ten people. For that purpose, mean scores of each sampling moment were graphically represented.

Secondly, in order to establish sympathetic and adrenomedullary activation of the participants in the different moments we performed several T analyses in related samples.

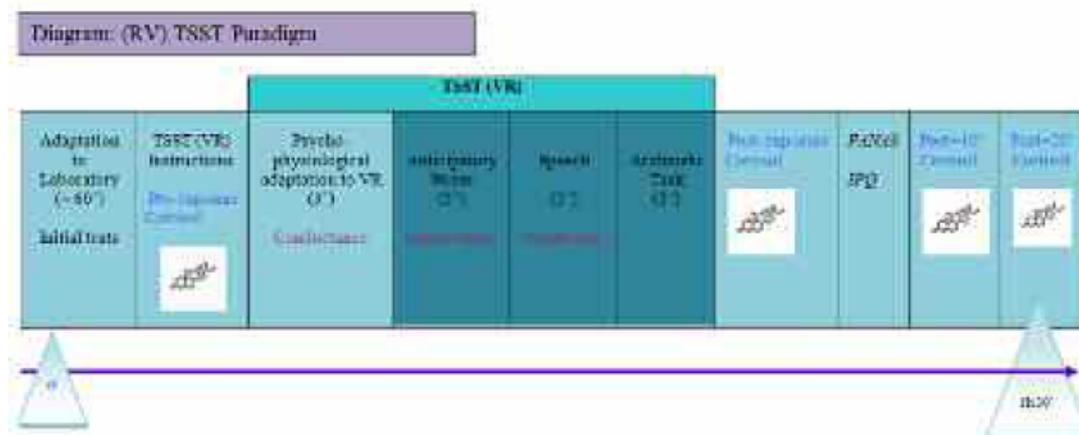


Figure 1. Diagram explaining the (VR) TSST application protocol throughout the whole stay of the participants in the laboratory, indicating duration of each phase, cortisol sampling moments, psychophysiological response, and questionnaires used.

Also, in order to determine the relationship between the different psychological variables (stress, psychopathology, and immersion) and the activation of the HPA axis, we performed a student *t* for independent samples. Finally, in order to verify the relationship between personality features and the activation of the HPA axis, we performed a contingency table based on a Chi-Square analysis.

## RESULTS

### CORTISOL CURVE

Before presenting the VR paradigm aimed to the activation of stress actuation axes, we performed a research to establish the cortisol curve in the Spanish population. The objective was to determine the moment of the day where cortisol is more stable and set the study timetable accordingly. This allows us to connect cortisol variations with the experimental design and not with the evolution of the daytime cortisol cycle itself. For that purpose, we performed eight cortisol measurements (one every two hours) in a sample of ten people, among which five were men and five were women with a mean age of 34.9 (Sd=11.4). This evaluation was performed in a daytime timetable from 8 am to 10 pm (see Graph 1).

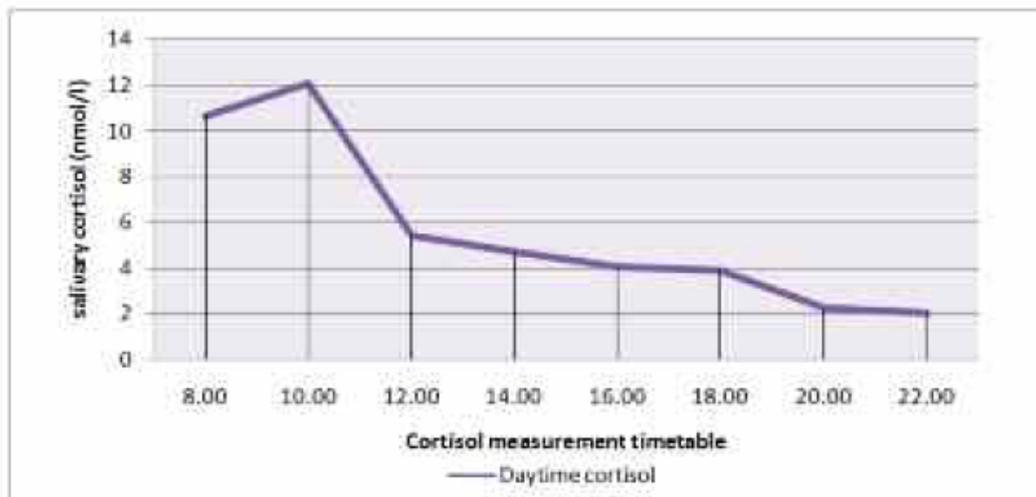
As can be observed, cortisol secretion is represented in a descending curve – the most stable levels correspond to the period from 3:30 p.m. to 6 p.m., together with a steep decrease. Based on these results, we decided to set the timetable for the experimental protocol in this time slot.

### SYMPATHETIC ACTIVATION

As for the activation of the adrenomedullary axis, we established three time periods, taking mean conductance in each of these moments (psychophysiological adaptation in baseline, anticipatory stress, and speech). The results showed activation of the adrenomedullary axis through the paradigm TSST (VR) in all participants. Highest mean scores in conductance were observed in the preparatory and the speech phase versus baseline. In order to determine whether or not there were statistically significant differences between these scores, we performed two T analyses for related samples, comparing mean conductance in baseline with that in the speech. The results showed statistically significant differences between mean conductance in baseline and mean conductance in anticipatory stress [ $t=-2.771$ ;  $p<0.012$ ], the latter being higher (3.13 vs 3.5). Similarly, statistically significant differences were also found between mean conductance in baseline and mean conductance in speech phase [ $t=-2.89$ ;  $p<0.009$ ], the latter being higher (3.13 vs 4.05) (see Graph 2).

### ACTIVATION OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS

Regarding the evaluation of modulation of the HPA axis, we took four cortisol measures – before beginning the TSST (VR), immediately after completion of the task, at 10 minutes after completion, and at 20 minutes after completion. The results show that seven of the partici-



Graph 1. Representation of cortisol secretion in healthy people in the period ranging from 8 am to 10 pm.

pants did not present any increase in cortisol secretion after completing the TSST (VR). However, cortisol secretion of the remaining fourteen did increase as a response to stress due to the TSST (VR) paradigm. Representation of both groups is shown in Graph 3.

Regarding the responder group, we found significant differences between pre-and post-exposure cortisol [ $t=2.32$ ;  $p<0.007$ ]. However, no differences in cortisol levels were found between the first moment and the moments post +10' and post +20'.

#### TSST (VR) AND PSYCHOLOGICAL VARIABLES

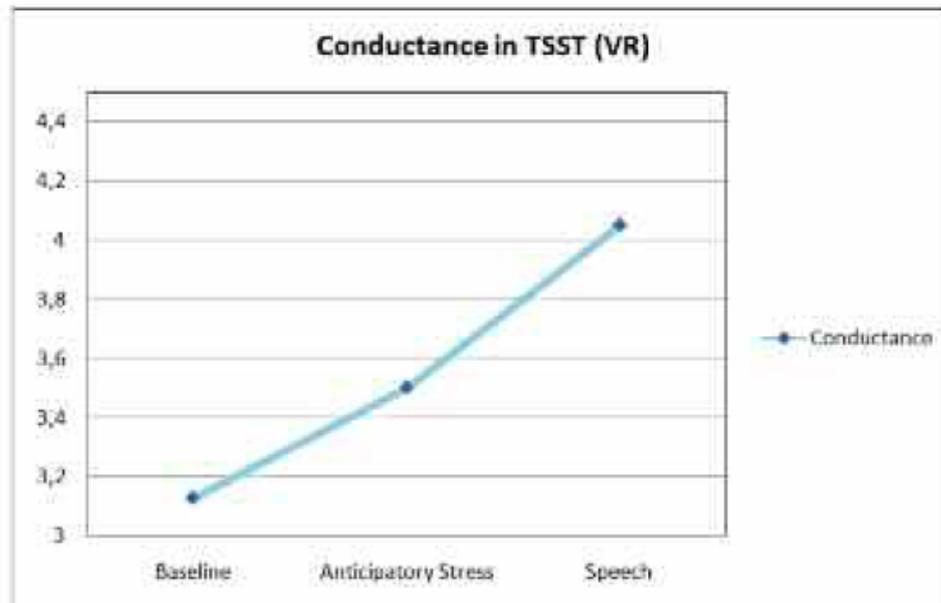
In order to detect any statistically significant differences between the psychological variables evaluated and the response to stress, we performed several Student t analyses, the independent variable being the response to the TSST (VR) with two levels (responders vs. non-responders), and the dependent variables being the scores of stress vulnerability, perceived stress, and the scores in the psychopathological symptoms in SCL-90. The results showed statistically significant differences between the responders and non-responders in the obsession-compulsion scale in SCL-90 ( $t=-2.43$ ;  $p<0.025$ ), the scores of responders being higher than those of non-

responders (64.07 vs. 57.85) and marginally significant in the scores for hostility in the same scale ( $t=-1.90$ ;  $p<0.073$ ), where the responder group also scored higher (54.38 vs 47.42). No differences in stress variables were found between the groups.

Regarding the personality features in EPQ-A (neuroticism, extroversion, and psychoticism), we performed a contingency analysis with Chi-Square and found statistically significant differences between both groups in the variable extroversion, where subjects with increased cortisol levels recorded after the TSST (VR) obtained higher scores (1.6 versus 1.1).

#### VIRTUAL ENVIRONMENT IMMERSION

In order to determine whether non activation of the HPA axis could be due to an inadequate immersion in the VR situation, we performed four T analyses for independent samples, the independent variable being the response to the TSST (VR) with two levels (responders and non-responders) and the dependent variables the scores obtained in each of the four IPQ scales (presence perception, spatial presence, implication, and experimental realism). The results showed that there were not statistically significant differences between both groups in either of the variables studied.



Graph 2. Representation of the sympathetic activation based on mean conductance in baseline, anticipatory stress phase, and speech phase.

### DISCUSSION

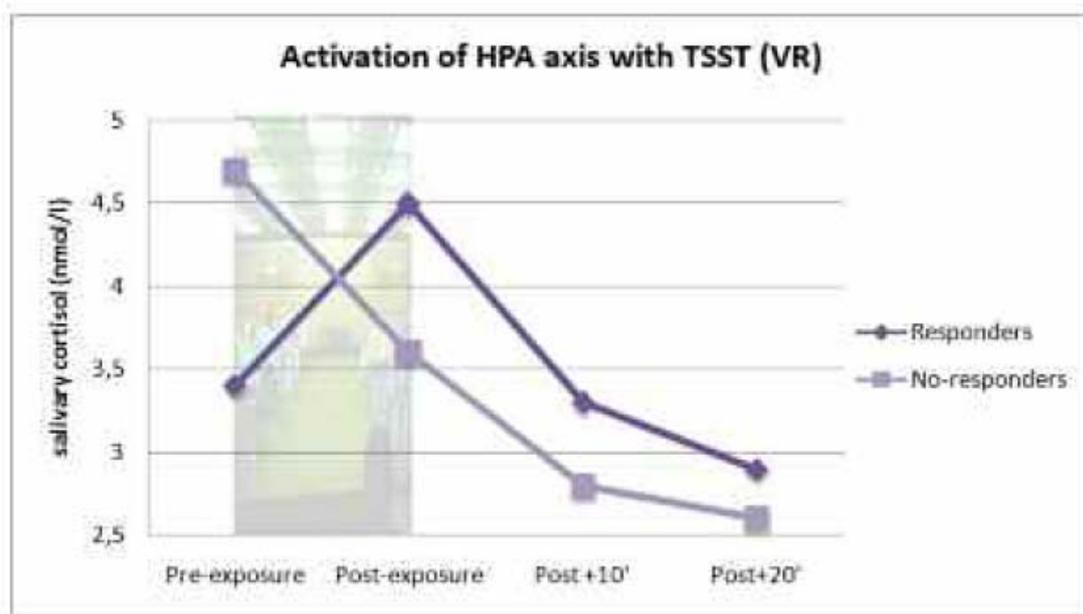
The results of our study show that the TSST integrated in a VE acts as a stressor to activate electrodermal responses and increase salivary cortisol levels in the participants. Therefore, this task is presented as a valid instrument for the activation of both responses in a stressful situation.

According to the results obtained in the representation of the Spanish daytime cortisol curve, we find that the most appropriate time to perform a study including measurement of variability of salivary cortisol levels depending on a stressful situation ranges from 3:30-6 p.m., so that variations will be attributed to the stressor and not to the daytime cortisol cycle itself.

As for the activation of the two axes of response implied in response to stress, the data obtained in the sympathetic axis show how the TSST (VR) is effective in the activation of skin conductance, which is a variable that was not previously measured in the study by Kotlyar et al. (2008). These authors had used a stressor in VR to generate physiological changes, obtaining an increase in systolic and diastolic blood pressure, as well as in heart rate.

The results obtained place our study in line with the research by Kelly et al. (2007), who found that the TSST (VR) was appropriate to produce the activation of the HPA axis, although said activation was inferior to the one generated by a real audience. In contrast, we have found that the TSST (VR) is an appropriate task that can solve some of the limitations of the traditional TSST and becomes a useful tool in stress research.

Nonetheless, our study takes an important step in studying the different psychopathological, stress and personality variables related to the activation of the HPA axis. On the one hand, psychopathological symptoms, such as obsessive-compulsive and hostilities were connected with the activation of the axis. Thus, a higher score in these scales was linked to a higher activation of the HPA axis in a psychosocial stressor. On the other hand, the responder group was found to have a higher score in extroversion than non-responders, which was contrary to the expected. In a study by Dabbs et al. (1990), a salivary cortisol sample was taken in 102 students in order to connect cortisol concentrations with personality features; participants with high cortisol levels scored lower in sociability. However, according to our results, sub-



Graph 3. Representation of the activation of the HPA axis based on salivary cortisol samples taken in four moments: pre-exposure, post-exposure, post+10 minutes, and post+20 minutes in both groups (responders and non-responders).

jects with higher scores in extroversion would more likely seek the approval of others more than those with low scores – activation being even more common in situations involving evaluative threats.

Finally, it is important to highlight that no factor related to VR immersion was connected with the activation of the HPA axis, as no differences were found between the responder and the non-responder group in any of the variables implied in perception of VE presence. Therefore, non activation of this axis observed in some subjects cannot be explained by the artificial nature that is often attributed to VE's.

In the same line, a limitation of this study would be the characteristics of the selected sample composed of physiotherapy students, possessing a University degree related to students with a high academic performance who are used to public speaking situations due to oral expositions in class performed in front of their teachers

and classmates. They may have had a chance to develop resources and strategies to counteract the physiological activation in a stressful situation. We hypothesize that activation of response to stress would be higher in a population with an academic level closer to the mean.

In conclusion, this is the first study to evaluate simultaneous activation of the two axes involved in response to stress, the sympathetic and the HPA axis, by means of the TSST (VR), together with other related variables. The findings of this study support the use of TSST (VR) paradigm as an appropriate experimental situation in laboratory research designs aiming to check the modulation of both stress axes.

#### Acknowledgments

This research has been developed in the framework of the I+D Project "SEJ2007-61857", funded by the Spanish Ministry of Education and Science.

#### REFERENCES

- Ballanger, J.C., Post, R.M., Jimerson, D.C., Lake, C.R., Murphy, D., Zuckerman, M. and Cronin, C. (1983). Biochemical correlates of personality traits in normals: an exploratory study. *Personality and Individual Differences*, 4, 615-625.
- Beech, H. R., Burns, L. E. and Scheefield, B. F. (1986). *Tratamiento del estrés. Un enfoque comportamental*. Madrid: Ed. Alambra.
- Brenner, K., Liu, A., Laplante, D.P., Lupien, S., Pruessner, J.C., Ciampi, A., Joobar, R., and King, S. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, 34, 859–868.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., and Hellhammer, D.H. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, 59, 419–426.
- Cacioppo, J.T. (1994). Social neuroscience: Autonomic, neuroendocrine and immune responses to stress. *Psychophysiology*, 31, 113-128.
- Chrousos, G.P., 2000. The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity*, 24 (Suppl. 2), S50–S55.
- Cohen, S., Kamarak, T. and Mermeistein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385-396.
- Dabbs, J.M. and Hopper, C.H. (1990). Cortisol, arousal, and personality in two groups of normal men. *Personality and Individual Differences*, 11, 931-935.
- Derogatis, L. R. (1994). Symptom checklist 90. Administration Scoring and Procedures Manual. National Computer Systems Inc.: Minneapolis.
- Dickerson, S.S. and Kemeny, M.E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychological Bulletin*, 30, 355-391.

- Esler, M., Eikelis, N., Schlaich, M., Lambert, G., Alvaranga, M., Dawood, T., Kaye, D., Barton, D., Pier, C., Guo, L., Brenchley, C., Jennings, G. and Lambert, E. (2008). Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35, 498–502.
- Eysenck, H.J. and Eysenck, S.B.G. (1997). *Cuestionario de personalidad para Niños (EPQ-J) y Adultos (EPQ-A) 8ª Edición*. TEA Ediciones S.A.: Madrid.
- Fiocco, A.J., Jooper, R. and Lupien, S.J. (2007). Education modulates cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test in middle-aged adults. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 1158–1163.
- Foley, P. and Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, in press.
- Hemmeter, U., Störmer, R., Mager, R., Kuntze, M., Mueller-Spahn, R., Hennig, J., Amditis, A., Bekiaris, A. and Bullinger, A. (2005). Modification of Virtual Reality combined with a mental task stimulates cortisol in volunteers.
- Kelly, M.M., Tyrka, R., Anderson, G.M., Price, L.H., and Carpenter, L.L. (2008). Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *Journal of behaviour therapy and experimental psychiatry*, 39, 87–88.
- Kelly, O., Matheson, K., Martinez, A., Merali, Z. and Anisima, H. (2007). Psychosocial Stress Evoked by a Virtual Audience: Relation to Neuroendocrine Activity. *Cyberpsychology & Behavior*, 5, 655–662.
- Kirschbaum, C., Bartussek, D. and Strasburger, C.J. (1992). Cortisol responses to psychological stress and correlations with personality traits. *Personality and Individual Differences*, 13, 1353–1357.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C. and Hellhammer, D.H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus—pituitary—adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154–162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M. and Hellhammer, D.H. (1993). The “Trier Social Stress Test” – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76–81.
- Kirschbaum, C., Prüssner, J.C., Stone, A.A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N. and Hellhammer, D.H. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57, 468–474.
- Kotlyar, M., Donahue, C., Thuras, P., Kushner, M.G., O’Gorman, N., Smith, E.A. and Adson, D.E. (2008). Physiological response to a speech stressor presented in a virtual reality environment. *Psychophysiology*, 45, 1034–1037.
- Kudielka, B.M., Hellhammer, J., Hellhammer, D.H., Wolf, O.T., Pirke, K.M., Varadi, E., Pilz, J. and Kirschbaum, C., (1998). Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1756–1761.
- Kudielka, B.M. and Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, 69, 113–132.
- Kudielka, B.M., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. and Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 983–992.
- Moya-Albiol, L. and Salvador, A. (2001). Empleo de estresores psicológicos de laboratorio en el estudio de la respuesta psicofisiológica al estrés. *Anales de Psicología*, 17, 69–81.

- Parker, K.J., Schatzberg, A.F. and Lyons, D.M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior*, 43, 60–66.
- Pawlak, C.R., Jacobs, R., Mikeska, E., Ochsmann, S., Lombardi, M.S., Kavelaars, A., Heijnen, C.J., Schmidt, R.E. and Schedlowski, M. (1999). Patients with Systemic Lupus Erythematosus differ from healthy controls their immunological response to acute psychological stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 13, 287-302.
- Remor, E. and Carrobes, A. (2001). Versión española de la escala de estrés percibido (pps-14): estudio psicométrico en una muestra vih+. *Ansiedad y Estrés*, 7 (2), 195-201.
- Robles-Ortega, H., Peralta-Ramírez, M.I., and Navarrete-Navarrete, N. (2006). Validación de la versión española del Inventario de Vulnerabilidad al estrés de Beech, Burns y Scheffield. *Avances en Psicología de la Salud*. Granada: Ediciones Sider.
- Schubert, T., Friedmann, F. and Regenbrecht, H. (2001). The Experience of Presence: Factor Analytic Insights. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 10, 266-281.
- Shirotsuki, K., Izawa, S., Sugaya, N., Yamada, K.C., Ogawa, N., Ouchi, Y., Nagano, Y. and Nomura, S. (2009). Salivary cortisol and DHEA reactivity to psychosocial stress in socially anxious males. *The International Journal of Psychophysiology*, 72, 198-203.
- Sjörs, A., Larsson, B., Karlson, B., Österberg, K., Dahlman, J. and Gerdle, B. (2010). Salivary cortisol response to acute stress and its relation to psychological factors in women with chronic trapezius myalgia – A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 674-685.
- Williams, R.A., Hagerly, B.M. and Brooks, G. (2004). Trier Social Stress Test. A method for Use in Nursing Research. *Nursing Research*, 53, 277-280.



Elsevier Editorial System(tm) for Psychoneuroendocrinology  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women?

Article Type: Original Research Paper

Keywords: stress; decision-making; cortisol; TSST; virtual reality

Corresponding Author: Mrs Ana Santos-Ruiz, M.Sc

Corresponding Author's Institution: University of Granada

First Author: Ana Santos-Ruiz, M.Sc

Order of Authors: Ana Santos-Ruiz, M.Sc; M. Carmen Garcia-Rios, Ph.D.; J. Carlos Fernandez-Sanchez, M.Sc.; Miguel A. Muñoz-Garcia, Ph.D.; Miguel Perez-Garcia, Ph.D.; M. Isabel Peralta-Ramirez, Ph.D.

**Abstract:** Recently, several studies have shown how stress can affect an individual's decision-making process. The decision-making cognitive component could also be considered a coping resource available to individuals when faced with a stressful situation. We tested whether performance on the Iowa Gambling Task (IGT) could predict the subjects' responses to a subsequently presented psychosocial stressor. Because women have been shown to perform better than men on the IGT under the influence of psychosocial stress, we chose a sample of forty women to take the IGT before being exposed to a public speaking task in a virtual environment. The activation of the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis, involved in the stress response, was assessed by examining the levels of cortisol in the subjects' saliva at the following four stages: before the challenge, after the challenge, 10 minutes after the task and 20 minutes after the task. First, participants were divided into the following two groups: good (n = 24) and poor (n = 16) performance on the IGT. The results showed statistically significant differences between the groups for pre-exposure cortisol levels and for cortisol levels 20 minutes after the exposure. Cortisol levels were significantly higher in the group with poor performance on the IGT. Good decision-making, which may be an important resource for coping with stress, could thus predict a lower HPA axis response to a psychosocial stressor.

\*Manuscript

1

**Title:** *Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women?*

**Running head:** *DECISION-MAKING AND PSYCHOLOGICAL STRESS*

**Author names and affiliations:**

Ana Santos-Ruiz<sup>a\*</sup>, M. Carmen Garcia-Rios<sup>b</sup>, José Carlos Fernandez-Sanchez<sup>c</sup>, Miguel Angel Muñoz-Garcia<sup>d</sup>, Miguel Perez-Garcia<sup>a</sup>, Maria Isabel Peralta-Ramirez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Psychology, University of Granada, Spain.

<sup>b</sup> Department of Physiotherapy, University of Granada, Spain.

<sup>c</sup> University Hospital "San Juan de Dios", Granada, Spain.

<sup>d</sup> University Institute of Research on Health Sciences, Balearic Islands, Spain.

**\*Corresponding author:**

Ana Santos-Ruiz

Department of Clinical Psychology.

Faculty of Psychology. University of Granada.

Campus de Cartuja s/n. 18071. Granada. Spain.

Telephone: 0034-687976047 (mobile)

FAX: 0034-958-243749

E-mail: [anamsantos@ugr.es](mailto:anamsantos@ugr.es)

## 1. Introduction

Executive function is one of the most important cognitive components for optimal personal development across many areas of our lives. The definition of executive function has been widely debated, claimed by some to be a unitary process and by others to be a set of cognitive processes. Many authors have defended the latter position (Baddeley, 1998, Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Davidson, 2002, Roberts, Robbins, & Weiskrantz, 1998; Stuss & Alexander, 2000; Stuss & Knight, 2002), defining executive function as an integration of the following processes: behavior production, working memory, planning, inhibition, flexibility, and decision-making (Verdejo-Garcia & Perez-Garcia, 2007). One of the most important of these processes is decision-making, which has been defined as the ability to select the most adaptive course of action for the organism from all of the possible alternatives (Bechara, et al., 2000). The *Iowa Gambling Task* (IGT) is the instrument most commonly used to measure decision-making (Bechara, 2004, Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). The IGT is a card game in which participants are granted an amount of play money. This money will be converted into profit as the subject learns to avoid disadvantageous cards and select advantageous ones based on the feedback that the game gradually provides on gains and losses. The rules are implicit; every choice is completely ambiguous, and the subsequent choices must be made based on the emotional feedback from the previous ones.

Recently, several studies have suggested that the decision-making process is affected by stress and the hormone cortisol (Preston, Buchanan, Stansfield, & Bechara, 2007; Putman, Antypa, Crysovergi, & van der Does, 2010; Starcke, Wolf, Markowitsch, & Brand, 2008; Starcke, Polzer, Wolf, & Brand, 2011, Van den Bos, Harteveld, &

Stoop, 2009, Van Honk, Schutter, Hermans, & Putman, 2003). Among these studies, those by Preston et al. (2007) and Van den Bos et al. (2009) were the only ones to test whether psychosocial stress may affect performance on the IGT. On the one hand, Preston et al. (2007) found that when individuals executed the IGT while believing that they would subsequently need to make a speech (stress condition); they learned the contingencies of the test more slowly than individuals who had not been informed of the need to make a speech (stress-free condition). In addition, they also found gender differences, with stressed women making more advantageous decisions than stressed males. On the other hand, Van den Bos et al. (2009) found that higher levels of salivary cortisol after the *Trier Social Stress Test* (TSST; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) were associated with worse subsequent performance on the IGT in men. The opposite effect was found in women, where better performance in the IGT was correlated with mildly elevated cortisol levels after the TSST. In an earlier study, Van Honk et al. (2003) had linked the basal cortisol levels with IGT performance, finding an inverse relationship between basal cortisol levels and the selection of risky decks, indicating that subjects with lower levels of cortisol showed more disadvantageous patterns of decision-making on the IGT.

However, although decision-making in stressful situations has been studied, nothing is known about how good and poor decision-makers face stress. In our opinion, when individuals have a number of resources for coping with stress, including that of being a good decision-maker, their subsequent response to a psychological stressor will be lower than that of a person with reduced stress coping skills. According to Lazarus and Folkman (1984), stress is defined as a particular relationship between the individual and its environment, where the environment is evaluated by the individual as being

threatening or overwhelming to his or her resources and thus endangering his or her welfare. Along these lines, these authors argue that when the individual assesses a situation to be threatening (primary appraisal), he or she then analyzes the resources that he or she has available to deal with it (secondary appraisal). Subsequently, the individual makes a reassessment, where changes are introduced based on the new information about the environment or about their own coping resources. These evaluations interact, resulting in the perception of stress and the consequent physical and emotional response to it. Therefore, decision-making would be one of the resources available to the individual for coping with a situation perceived to be stressful or overwhelming (secondary assessment), causing the situation to be perceived to be a challenge rather than a threat.

Although different stress-reducing variables, such as social support, self efficacy, and coping styles, have been widely studied, nothing is known about how an individual's decision-making ability can affect his or her response to threatening or overwhelming situations. In this context, the objective of our study was to determine whether people's decision-making skills can predict their subsequent response to stress, which we evaluated using a classic psychosocial stress test. For our study, we hypothesized that good performance on the IGT would predict a reduced activation in response to the TSST presented in a virtual environment. In this model, appropriate decision-making would be one of the coping resources that would help people experience a psychosocial stress situation less aversively, thereby decreasing their perception of threat. In addition, previous studies (Preston et al., 2007, van den Bos et al., 2009) have shown that the relationship between decision-making and psychological stress differs in men and women. Specifically, stressed women performed better on the

IGT than men under similar circumstances. Therefore, we conducted this study only on female subjects. Our goal was to verify the aforementioned inverse relationship, i.e., to ask whether women with better decision-making skills experience less stress when faced with the task of public speaking.

## **2. Method**

### **2.1. Participants**

Forty Spanish women participated in this study, with an average of 28 years of age (SD=11.08) and 14 years of schooling (SD=1.74). The participants belonged to our university community, as either students, teachers or administrative and service personnel. Participants were recruited through posters, email and information provided in university classrooms. All participants signed informed consent forms to participate in this study, which was approved by the ethics committee of our university and performed according to the recommendations of the Declaration of Helsinki.

After providing information about the study, we conducted semi-structured interviews where we obtained socio-demographic data and evaluated the participants according to the inclusion criteria. To be admitted to the study, each woman had to have at least basic education and be free of hypertension, heart disease, neurological damage, obesity or any other type of clinical disease. We also controlled for the following variables: consumption of controlled drugs or other substances (alcohol, nicotine, amphetamines, barbiturates, methadone, muscle relaxants or lithium) and the use of contraceptives. The menstrual cycle was not taken into account, although it has been found that levels of salivary cortisol are higher in the luteal phase than in the follicular phase (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999; Kudielka &

Kirschbaum, 2005). However, it has also been shown that the menstrual cycle does not affect performance on the IGT (Van den Bos, den Heijer, Vlaar, & Houx, 2007). In addition, to rule out psychopathology (clinical depression and anxiety), we excluded those subjects who scored two standard deviations above the mean on the Symptom Checklist -90-R (SCL-90-R, Derogatis, 1994).

## 2.2. Instruments

### 2.2.1. Pre-evaluation

A number of instruments were applied in the initial evaluation, including the following: a semi-structured interview, the *Symptom Checklist SCL-90-R* (Derogatis, 1994), the *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS, Watson et al., 1988) and the *Iowa Gambling Task* (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). Through the semi-structured interview, we collected socio-demographic data and evaluated the participants according to the inclusion criteria outlined in the previous section. The *Symptom Checklist SCL-90-R*, was used to rule out possible psychopathology in participants. It is a self-report scale consisting of 90 items with five response choices (0-4). The person must respond to questions about how they have felt over the past seven days, including the day of that the questionnaire is administered. The answers are evaluated and interpreted in terms of nine primary dimensions (somatization, obsessions and compulsions, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoia and psychoticism) and three global indices of psychological distress (Global Severity Index (GSI), Total Positive Symptoms (PS) and Positive Symptom Distress Index (PSDI)). Through the PANAS, we measured state variables (temporary fluctuations in mood) of positive and negative affectivity. We used the *state* measure

from the Spanish version of Sandin (1999) before and after the stressful task (*PANAS state pre-* and *PANAS state post*). This instrument contains 20 items (10 for positive affect and 10 for negative affect) with a response format of 1 to 5. The values have the following meanings: 1=never, 2=almost never, 3=sometimes, 4=often and 5=almost always. Finally, subjects performed the *Iowa Gambling Task* (Bechara et al., 1994). This task has been used to assess decision-making in a wide variety of studies (Bechara, 2004). This computerized task simulates essential components of decision-making common to everyday life, the assessment of rewarding and punishing events under conditions of uncertainty and risk. For the task, subjects must choose between four decks of cards. Two of them provide a high and immediate gain but a great loss in the future (long-term loss), while the other two decks provide lower immediate gains but a smaller future loss (long-term gain). The participants do not initially know these deck characteristics. The program provides feedback about the consequences of the choice made. The purpose of the task is to try earn as much money as possible and to incur minimal loss when it is impossible to win. Therefore, in order to win money in the task, the appropriate strategy is to consistently select more cards from the advantageous (long-term gain) than disadvantageous (long-term loss) decks. The primary dependent variable is the difference between the number of advantageous and disadvantageous choices in each of the five blocks of 20 trials of the task.

### **2.2.2. Subsequent evaluation.**

In this evaluation, we applied the *PANAS-state-Post* and the *Igroup Presence Questionnaire (IPQ)* (Schubert, Friedmann, & Regenbrecht, 2001). The IPQ is a scale used to measure the sense of presence experienced in a virtual environment. It consists

of a global scale and the following three subscales: spatial presence, involvement, and experienced realism.

### **2.3. Trier Social Stress Test adapted for Virtual Reality - TSST (RV)**

This task is based on the traditional *Trier Social Stress Test* (TSST, Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) and has been adapted into a virtual environment by Santos-Ruiz et al. (2010). It consists of the presentation of a virtual audience in a 3D display, complete with the sounds of the virtual environment being conveyed to the subjects through headphones and a microphone that is used to simulate the recording of the speech (at the end of the study, it is revealed to the participants that their speech was not recorded). The virtual reality task contains the same phases as the traditional TSST. The first phase (*anticipatory stress period*) consists of the initiation of the virtual environment where the person faces a curtain and hears the sound of the virtual room. For five minutes, the person must prepare a speech about his/her own qualities, so that the speech consists of exposing their strengths and flaws, and of explaining why the subject identifies with them. The second phase (*exposure period*) begins as the curtain rises and the audience appears (Figure 1). The subject must begin the speech, having been informed earlier that it should last five minutes and that they should be careful about both the content and form of the information they would convey because the audience could react according to the quality of the presentation. Special emphasis was placed on the fact that they should speak continuously for the entire five minutes. After the second minute of the speech, a change takes place in the attitude of the virtual audience, who change from being an “interested audience” to a “restless audience”. This change occurs independently of the participant’s performance and continues until the

end of the speech. Once the speech ends, the last stage (*the arithmetic task*) begins. This task consists of serially subtracting the number 13 from the number 1022 as quickly as possible for five minutes. The subject must re-start from 1022 if an error is made.

#### **2.4. Procedure**

The study was scheduled around the diurnal cortisol curve, which shows that levels of salivary cortisol are more stable between 3:00 pm and 6:00 pm in the Spanish population (Santos-Ruiz et al., 2010).

We provided general information about the study to the participants at the beginning of the study. Subsequently, they signed the informed consent forms. We then conducted an assessment, where the following instruments were applied in this order: a semi-structured interview, the *Symptom Checklist SCL-90-R*, the *PANAS-State-Pre* and the *Iowa Gambling Task*. After this assessment, we explained the TSST (RV), collected the first salivary cortisol sample and began the stressful tasks (anticipatory stress, a situation of public speaking and arithmetic task). After the tasks, and once we collected the post-exposure cortisol sample, participants completed two questionnaires, the *PANAS-state-Post* and the *Igroup Presence Questionnaire*. The last two salivary cortisol samples were collected 10 and 20 minutes from the end of the task. This was followed by the disclosure to the participants that their speeches had not been recorded and that the aim of the study was not to analyze speech and arithmetic performance but to generate a stress response for later analysis. A diagram of the protocol of the TSST (RV) is shown in Figure 2.

#### **2.5. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis**

The collection of salivary cortisol samples was performed using Salivette® Cortisol (Sarstedt, Numbrecht, Germany, Ref.51.1534), which consists of two small tubes and a small piece of cotton in one of them. Participants chewed the cotton for about 60 seconds, after which it was introduced into the *salivette* for analysis. The samples were analyzed at the San Cecilio Clinical University Hospital using the electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" method. This method is designed for use in Roche Elecsys 1010/2010 automated analyzers and in the Elecsys MODULAR NALYTICS E170 module.

Four salivary cortisol samples were collected, distributed across four time points in the study. The first sample was collected after the explanation of the TSST (RV), (*cortisol pre-exposure*). Subsequently, upon completion of the three tasks (anticipatory stress, exposure and arithmetic task), the second sample was collected (*cortisol post-exposure*). The third sample was obtained 10 minutes after the completion of the task (*cortisol post +10*), whereas the last sample was collected 20 minutes after the end of the TSST (RV) (*cortisol post +20*).

## 2.6. Statistical analysis

The independent variable was good or poor performance on the IGT. The subjects were divided into two groups according to whether their total score on the IGT was positive (good decision-makers) or negative (poor decision-makers).

In order to check whether there were confounding variables, we conducted two correlations (age and education) and two ANOVAs with respect to the measures of tobacco and menstrual cycle phase.

Secondly, to prove that the subjects with good and poor decision-making skills had similar scores on the assessed psychological variables, we conducted several T-tests for independent samples, with the independent variable being performance on the IGT (two levels: good vs. poor) and the dependent variables being scores on the scales of the *Symptom Checklist SCL-90-R*, on the dimensions of the *PANAS state (pre and post)* and on the *Igroup Presence Questionnaire* scales.

Third, in order to test differences in HPA axis activation in subjects with good and poor decision-making skills, we performed several t-tests on independent samples where we compared the cortisol levels of the two groups (good vs. poor performance in the IGT) at each of the four time points (*pre-exposure, post-exposure, post-+10', post-+20'*). Additionally, to check the activation of the HPA axis in each group (good vs. poor performance in the IGT); we conducted six t-tests for related measures. In each group, we compared the level of pre-exposure salivary cortisol with each of the three post-exposure levels.

### **3. Results**

#### **3.1. Sample description**

First, we separated the sample into two groups, good and poor decision-makers. Subjects whose total IGT score was greater than zero composed the good decision-making group, as it reflected a predominance of advantageous selections (Bechara, 2004). The poor decision-making group was made up of individuals who received negative total IGT scores.

The socio-demographic, psychological and decision-making data of both groups are shown in Table 1.

Several independent samples t-tests were performed to determine whether there were significant differences between subjects with good and poor decision-making skills in terms of the psychological variables assessed (psychopathological symptoms from the *Symptom Checklist SCL-90-R*, positive and negative affects of *PANAS pre-and post -exposure*, and scales from the *Igroup Presence Questionnaire*). The results were statistically significant only for the *Psychoticism* subscale of the *SCL-90-R* ( $t = -2.437$ ,  $p < 0.020$ ), with higher scores in the poor decision-making group (58.75) compared to the good decision-making group (48.95). Nevertheless, both scores were within the normal range.

### **3.2. Cortisol and confounding variables**

To check whether there was a relationship between salivary cortisol and any confounding variables, we related age, education, tobacco consumption and menstrual cycle phase with cortisol levels obtained in each of the four stages of collection. No significant correlation was found between age, use of tobacco or menstrual cycle phase and the levels of cortisol in the saliva at any of the times tested. In contrast, there was a significant correlation between education and cortisol pre-exposure levels ( $p < 0.033$ ), such that higher educational level was correlated with higher cortisol levels.

### **3.3. Differences between the good and poor IGT performance groups in the activation of the HPA axis.**

To check whether there were differences in cortisol secretion between the two IGT performance groups (good and poor performance group), we conducted four independent sample t-tests, one for each of the four salivary cortisol samples. The

results showed that there were significant differences between the two groups in pre-exposure cortisol levels ( $t = -2.26, p < 0.029$ ), with the poor performance group having higher cortisol secretion levels (4.3 nmol/L vs. 3.01 nmol/L, poor and good performance groups, respectively). There were also differences between the two groups at 20 minutes after speech ( $t = -2.1, p < 0.039$ ), again with the poor performance group showing higher cortisol secretion levels (3.79 nmol / L vs. 2.62 nmol / L, poor and good performance groups, respectively). No differences were found between the two groups at the other two time points (post-exposure and 10 minutes after exposure). In general, the group with poor performance on the IGT had higher levels of salivary cortisol than the group with good performance over the four time points studied. This is represented in Graph 1.

On the other hand, intra-subject results for the group with good performance on the IGT showed that pre-exposure and post-exposure cortisol levels had marginally significant differences and pre-exposure and 20 minutes post-exposure cortisol levels were significantly different. In the group with low performance on the IGT, significant differences were found between pre-exposure cortisol and cortisol 20 minutes following exposure; however, no differences were observed at any other time points (see Table 2).

#### **4. Discussion**

The main findings of this study demonstrate significant differences between people with good and poor decision-making skills in the levels of pre-exposure salivary cortisol and cortisol 20 minutes after exposure to a psychosocial stressor presented in a virtual environment. The results also show that the group with worse IGT performance showed higher levels of salivary cortisol than the group with good performance at all times of

salivary cortisol collection (pre-exposure, post-exposure and 10 and 20 minutes after the stressor), with the differences being statistically significant at the beginning of exposure and 20 minutes after the end of the exposure.

Previous studies have found that basal levels of cortisol were associated with disadvantageous patterns of decision-making on the IGT (van Honk et al., 2003). However, increased levels of salivary cortisol due to a psychosocial stressor have been shown to improve subsequent performance in the Iowa Gambling Task in women (van den Bos et al., 2009). However, when we explored the inverse relationship, i.e., the implications of decision-making for the perception of stress, we found that there were differences in the basal levels of cortisol among those with good and poor decision-making skills, as well as in the rest of the time points tested, being higher the cortisol levels of the poor IGT performance group.

In our opinion, the differences in cortisol secretion are due to the fact that people who face a stressful situation and have more personal resources (secondary appraisal) perceive stressful situations to be a challenge instead of a threat, which results in less physiological arousal in response to a psychosocial stressor. We argue that in the assessments by Lazarus and Folkman (1984), where the individual makes an assessment of both the threatening situation and his or her own coping resources, one such resource would be the decision-making component, which is defined as the ability to select the most adaptive course of action for the organism among all possible alternatives (Bechara, et al., 2000). This component would favor a decreased perception of stress and result in a reduced reaction to it, which would be reflected in lower secretion of salivary cortisol.

This is the first study to address how decision-making can be a regulating factor of stress perception. All subjects in this study were women. Future research should therefore examine whether the effect found here also generalizes to men, as it would be interesting to make the comparison between the sexes. In order to gain a deeper understanding of this relationship, it would also be interesting to see how other components of executive function, such as updating, cognitive flexibility, and change of criteria relate to perception of psychological stress.

In conclusion, decision-making is related to the stress response measured through cortisol levels in saliva. Several studies have shown that the response to stress affects decision-making on the IGT in women and men, with the latter group being the most affected. We found that poor performance by women on the IGT predicts a greater response to a subsequently presented psychosocial stressor. This suggests the need to develop programs for coping with stress, which would provide additional stress-management resources, including cognitive components such as the decision-making resource, thereby reducing the physiological response to stress.

**References**

- Baddeley, A. D. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society, 4*, 523-526.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition, 55*, 30-40.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition, 50*, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex, 10*, 295-307.
- Davidson, R.J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry, 51*, 68-80.
- Derogatis, L. R. (1994). *Symptom Checklist 90. Administration scoring and procedures manual*. Minneapolis, MN: National Computer Systems Inc.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., & Hellhammer, D.H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus—pituitary—adrenal axis. *Psychosomatic Medicine, 61*, 154-162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., & Hellhammer, D.H. (1993). The “Trier Social Stress Test” – A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology, 28*, 76-81.

- Kudielka, B.M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. *Biological Psychology*, *69*, 113-132.
- Lazarus, R.S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Preston, S.D., Buchanan, T.W., Stansfield, R.B., & Bechara, A. (2007). Effects of anticipatory stress on decision-making in a gambling task. *Behavioral Neuroscience*, *121*, 257—263.
- Putman, P., Antypa, N., Crysovergi, P., & Van der Does, W.A.J. (2010). Exogenous cortisol acutely influences motivated decision making in healthy young men. *Psychopharmacology*, *208*, 257–263.
- Roberts, A.C., Robbins, T.W., & Weiskrantz, L. (1998). *The prefrontal cortex: Executive and cognitive functions*. New York: Oxford University Press.
- Sandín, B., Chorot, P., Lostao, L., Joiner, T.E., Santed M.A., & Valiente, R.M. (1999). Escalas PANAS de afecto positivo y negativo: Validación factorial y convergencia transcultural. *Psicothema*, *11*, 37-51.
- Santos-Ruiz, A., Peralta-Ramirez, M.I., Garcia-Rios, M.C., Muñoz, M.A., Navarrete-Navarrete, N., & Blazquez-Ortiz, A. (2010). Adaptation of the trier social stress test to virtual reality: Psycho-physiological and neuroendocrine modulation. *Journal of Cybertherapy and Rehabilitation*, *3*, 405-415.
- Schubert, T., Friedmann, F., & Regenbrecht, H. (2001). The experience of presence: Factor analytic insights. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *10*, 266-281.

- Starcke, K., Polzer, C., Wolf, O.T., & Brand, M. (2011). Does stress alter everyday moral decision-making? *Psychoneuroendocrinology*, *36*, 210—219.
- Starcke, K., Wolf, O.T., Markowitsch, H.J., & Brand, M. (2008). Anticipatory stress influences decision-making under explicit risk conditions. *Behavior Neuroscience*, *122*, 1352—1360.
- Stuss D.T., & Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, *63*, 289-298.
- Stuss, D.T., & Knight, R.R. (2002). *Principles of frontal lobe functioning*. New York: Oxford University Press.
- Van den Bos, R., den Heijer, E., Vlaar, S., & Houx, B.B. (2007). Exploring gender differences in decision-making using the Iowa Gambling Task. In Elsworth, J.E. (Ed.), *Psychology of decision making in education, behavior & high risk situations* (pp. 207—226). Nova Science Publishers Inc.
- Van den Bos, R., Harteveld, M., & Stoop, H. (2009). Stress and decision-making in humans: Performance is related to cortisol reactivity, albeit differentially in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 1449—1458.
- Van Honk, J., Schutter, D.J.L.G., Hermans, E.J., & Putman, P. (2003). Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroendocrinology*, *14*, 1993-1996.
- Verdejo-Garcia, A., & Perez-Garcia, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, *190*, 517-530.

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *47*, 1063–1070.

## Table(s)

**Table 1.** Means and standard deviations of socio-demographic data, psychological variables and performance on the *Iowa Gambling Task* in both groups.

	Good IGT Performance n=24	Poor IGT Performance n=16
Age (years)	28.66 ± 11.90	27 ± 10
Schooling (years)	13.91 ± 1.76	14.50 ± 1.71
<i>Symptom Checklist SCL-90-R</i>		
Somatization	52.83 ± 5.94	56.31 ± 9.70
Obsessions and compulsions	58.79 ± 7.77	62.12 ± 9.40
Interpersonal sensitivity	56.58 ± 9.18	60.75 ± 11.49
Depression	49.91 ± 9.13	55.75 ± 10.51
Anxiety	53.00 ± 9.55	55.37 ± 11.56
Hostility	50.16 ± 7.06	52.93 ± 10.98
Phobic Anxiety	45.41 ± 11.29	43.43 ± 10.51
Paranoia	54.62 ± 9.16	56.75 ± 11.18
Psychoticism	48.95 ± 12.48	58.75 ± 12.39*
Global severity index	49.87 ± 10.09	55.25 ± 13.46
Total positive symptoms	55.83 ± 9.83	61.68 ± 13.05
Positive symptomatic malaise	47.45 ± 7.39	50.25 ± 6.44
<i>PANAS-State-Pre</i>		
Positive	26.54 ± 5.86	25.00 ± 6.05
Negative	22.20 ± 6.80	20.68 ± 6.91
<i>PANAS-Stado-Post</i>		
Positive	25.62 ± 5.96	21.93 ± 6.11
Negative	17.79 ± 4.98	18.00 ± 7.19
<i>Igroup Presence Questionnaire</i>		
General	0.12 ± 1.80	-0.31 ± 1.851
Spatial presence	1.16 ± 3.65	0.06 ± 4.56
Involvement	2.37 ± 4.96	0.56 ± 5.03
Experienced Realism	-3.00 ± 3.12	-2.87 ± 3.40
<i>Iowa Gambling Task</i>		
Performance block 1	-0.50 ± 3.92	-3.62 ± 2.65*
Performance block 2	0.25 ± 4.30	-2.25 ± 3.25
Performance block 3	2.75 ± 5.20	-3.37 ± 4.24*
Performance block 4	4.16 ± 8.27	-6.50 ± 3.54*
Performance block 5	6.58 ± 7.70	-4.75 ± 6.52*
Total Performance	13.25 ± 21.99	-20.00 ± 11.50*

\*p≤0.05 = statistically significant differences between both groups.

Table(s)

**Table 2.** Intrasubject analysis of cortisol levels in saliva (nmol / L) in subjects with good and poor performance in the Iowa Gambling Task (IGT).

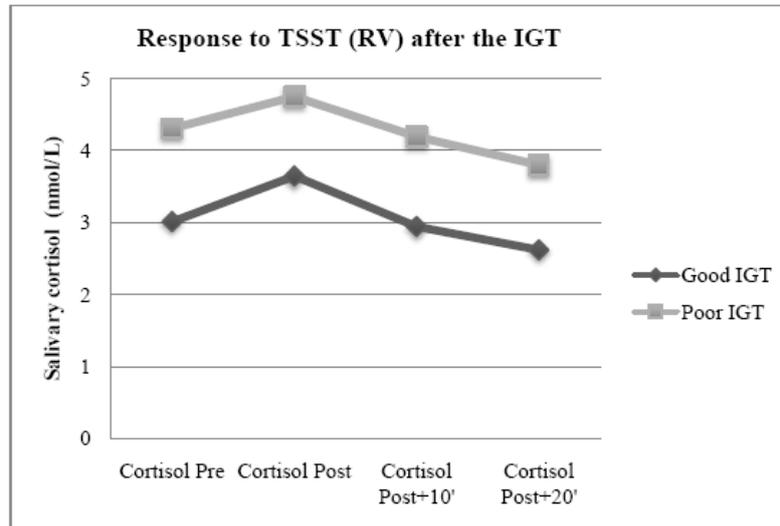
	Cortisol pre-exposure Mean (SD)	Cortisol post-exposure Mean (SD)	T <sub>0</sub> <i>p</i>	Cortisol 10' post-exposure Mean (SD)	T <sub>1</sub> <i>p</i>	Cortisol 20' post-exposure Mean (SD)	T <sub>2</sub> <i>p</i>
<b>Good IGT</b>							
<b>Performance</b>	3.010 (1.458)	3.645 (2.367)	0.06†	2.941 (1.699)	0.75	2.617 (1.384)	0.02*
<b>Poor IGT</b>							
<b>Performance</b>	4.307 (2.164)	4.750 (2.811)	0.12	4.191 (2.646)	0.69	3.796 (2.112)	0.02*

Note: T<sub>0</sub>=comparison of pre- and post-challenge cortisol; T<sub>1</sub>= comparison of pre- and 10' post- challenge cortisol; T<sub>2</sub>= comparison of pre- and 20' post- challenge cortisol.

\**p*≤0.05 = statistically significant result

†*p*≤0.06 = moderately significant result

## Figure(s)



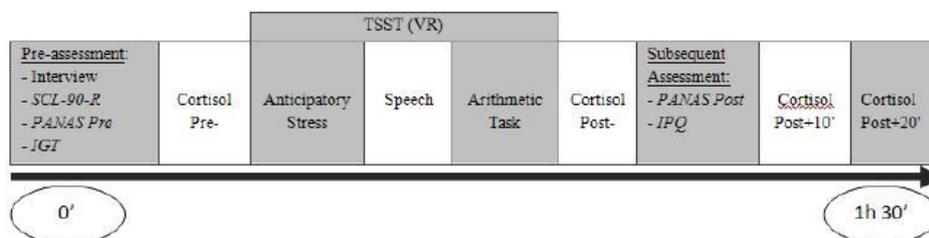
**Graph 1.** Cortisol levels in saliva in response to the TTST (RV) after the execution of the *Iowa Gambling Task*.

**Figure(s)**



**Figure 1.** Virtual audience displayed during the speech

Figure(s)



**Figure 2.** Protocol used in the study: *Trier Social Stress Test* adapted for Virtual Reality.

**Note:** SCL-90-R=*Symptom Checklist SCL-90-R*; IGT=*Iowa Gambling Task*; IPQ=*Presence Questionnaire*; TSST (VR)=*Trier Social Stress Test adapted to Virtual Reality*; Cortisol Pre= Cortisol pre-exposure; Cortisol Post= cortisol post-exposure; Cortisol Post+10'= cortisol to 10 minutes after the exposure; Cortisol Post+20'= cortisol to 20 minutes after the exposure.



## PAPER

## Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy

N Navarrete-Navarrete<sup>1</sup>, MI Peralta-Ramírez<sup>2,3</sup>, JM Sabio<sup>1</sup>, I Martínez-Egea<sup>1</sup>, A Santos-Ruiz<sup>2</sup> and J Jiménez-Alonso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Systemic Autoimmune Diseases Unit of Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain; <sup>2</sup>School of Psychology, University of Granada, Spain; and <sup>3</sup>Institute of Neurosciences 'Dr Lopez Neira', University of Granada, Granada, Spain

**Objective:** The aim of the study was to determine the clinical and psychological factors linked to health-related quality of life (HRQOL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and test the effectiveness of cognitive behavioural therapy in changing these factors.

**Methods:** We evaluated 34 patients with SLE over a period of 15 months. In order to study the variables related to items of QOL and the physical (PCS) and mental (MCS) component summaries of the SF-36, several multiple linear regression models were constructed. Patients were randomized and distributed into two similar groups; one of them received cognitive behavioural therapy and the other received the usual controlled care. The psychological aspects as well as the related-disease factors were evaluated four times during the study.

**Results:** Self-perceived stress ( $R^2$  corrected: 0.314,  $t$ : -2.476,  $p$  < 0.021), vulnerability to stress ( $R^2$  corrected: 0.448,  $T$ : -2.166,  $p$  < 0.04) and anxiety ( $R^2$  corrected: 0.689,  $T$ : -7.294,  $p$  < 0.00) were predictor variables of MCS. The group of patients who received the therapy improved their level of physical role functioning, vitality, general health perceptions and mental health, compared with the group of patients who only received conventional care. **Conclusion:** QOL usually depends on multiple factors, some of which are stress and anxiety, which can be modified by a cognitive behavioural therapy, in order to obtain a significant improvement in the HRQOL, irrespective of the activity level of the disease. Frequent evaluations of the quality of life in patients with SLE and psychological treatment should also be considered. *Lupus* (2010) 19, 1632–1639.

**Key words:** cognitive behavioural therapy; mental component summary (MCS); physical component summary (PCS); quality of life; SF-36

### Introduction

The World Health Organization (WHO) has defined quality of life (QOL) as 'individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns'.<sup>1</sup> It is a concept affected not only by a person's physical health but also by his/her psychological state, social relationships and personal beliefs. QOL evaluations consider the effects of the disease or its treatment from the patient's perspective and determine the need for social, emotional and physical support during illness. Although some studies suggest that disease activity

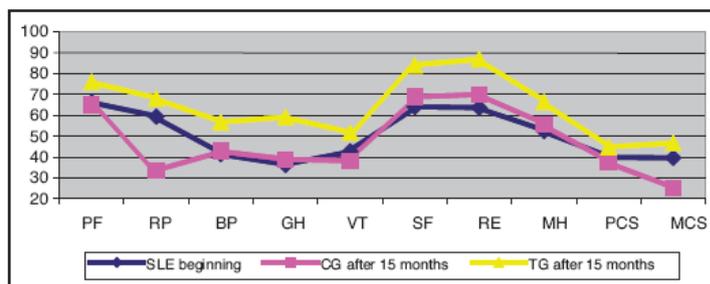
correlates with QOL,<sup>2,3</sup> others have shown that QOL in systemic lupus erythematosus (SLE) patients does not correlate with the disease status,<sup>4,6</sup> and, therefore, QOL is often unrelated to the activity indicators of the disease. It has been shown that psychosocial factors (stress, learned helplessness and social support among others), disease, and therapy-related factors all have an influence on QOL in patients with SLE.<sup>2,4,6</sup> SLE Disease Activity Index (SLEDAI) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) do not quantify the social impact of the disease or measure the functioning and well being from the patients' perspective, so they are poor indicators of health-related QOL (HRQOL) in patients with SLE.<sup>7</sup> For this reason, some academics suggest that QOL in patients with SLE should be measured often. At the same time, the disease activity and physical damage caused should also be evaluated given that these are three

Correspondence to: Dr María Isabel Peralta Ramírez, Psychology School, Campus de Cartuja s/n, University of Granada, 18071 Granada, Spain. Email: mperalta@ugr.es

Received 11 February 2009; accepted 15 June 2010

© The Author(s), 2010. Reprints and permissions: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

10.1177/0961203310378413



**Figure 1** The average quality of life scores obtained using the SF-36 questionnaire for the sample of systemic lupus erythematosus (SLE) patients. SLE at the beginning: data from the group of patients at the beginning of the study. CG, data from the Control Group at the end of the study; TG, data from the Therapy Group at the end of the study; PF, physical function; RP, physical role functioning; BP, body pain; GH, general health perceptions; VT, vitality; SF, social function; ER, emotional role functioning; MH, mental health; PCS, physical component summary; MCS, mental component summary.

complementary aspects that together can give an indication of the effectiveness of treatment.<sup>8</sup> The broader scope of questions, widespread use, and international validation of the SF-36 makes it the preferred instrument for measuring QOL in patients with SLE.<sup>3</sup> Levels of daily stress among patients with SLE are generally higher than those experienced by the general population. Such stress is closely linked to symptoms of depression and anxiety and the worsening of lupus symptoms.<sup>9</sup> The objective of this study is to describe which aspects of the QOL were most affected in patients with SLE, to test which physical and psychological variables are predictive of this, and to assess whether cognitive behavioural therapy aimed at modifying daily stress and other emotional variables can improve the QOL in patients with SLE.

## Materials and methods

A randomized linear study with a control group was carried out over a period of 15 months.

### Study population

Thirty-five patients participated in the study. All of the patients met at least four of the American College of Rheumatology (ACR) criteria<sup>10</sup> in order to be classified as suffering from SLE. All of the participants were patients at our Systemic Autoimmune Disease Unit. They all had at least a basic level of literacy and none of them presented any associated major mental illnesses at the time of the study. All of these patients gave their signed informed consent to participate in this study.

## Information collected

### Demographic data

Demographic data included age, gender, educational level, years since the diagnosis of the disease, age at the diagnosis of the disease.

### SLE-related factors

Lupus activity was measured by the SLEDAI,<sup>11</sup> which comprises 24 descriptors with pre-assigned severity weights. The total SLEDAI score can range from 0 (no activity) to 105 (maximum activity). The SLICC/ACR<sup>12</sup> damage index was used to assess accumulated damage since the onset of the disease. Anti-dsDNA antibodies, and serum complements C3 and C4 were analysed. The incidence of relapse in the previous year was collected from the clinical histories of the patients.

### Psychological variables

The *Cohen Perceived Stress Questionnaire*<sup>13,14</sup> measures the degree to which situations in one's life are appraised as stressful. Items were designed to determine how unpredictable, uncontrollable and overloaded respondents found their lives. This scale assesses the amount of stress in one's life rather than the response to a specific stressor. The version used was made up of 10 items.

The *Perceived Stress Scale (SRLE)*<sup>15</sup> reports on the number of daily stressful events and the degree of stress produced by each of them in the past month, based on a scale which ranges between 1 ('has not been part of my life at all') and 4 ('has been part of my life in a very intense way').

The *Stress Vulnerability Inventory*<sup>16</sup> evaluates how vulnerable the subject is to the effects of stress.

The *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI)<sup>17</sup> contains two separate self-evaluation scales that measure two independent concepts of anxiety, state (S) and trait (T). It has proven to be useful for measuring the two types of anxiety in patients belonging to diverse clinical groups.

The *Beck Depression Inventory* (BDI)<sup>18</sup> is a self-applied questionnaire that contains 21 items that include the cognitive components of depression to a greater degree than the behavioural and somatic scales. It provides a measure of the depth of the depression in patients with any diagnosis. The scores on this instrument can be classified into: (10) no depression, (18) mild depression, (25) moderate depression and (30) severe depression.

#### Quality of life

The *Short Form 36-item Health Survey Questionnaire* (SF-36)<sup>19</sup> is an instrument that includes 36 items which provide information on eight different areas of health (physical function, level of physical role functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality, social function, emotional role and mental health). It also allows us to summarize the results in two crucial areas: physical (PCS) and psychological (MCS). The scores can range from 0 to 100 and are directly proportional to the state of health; therefore, a higher score means better QOL.

#### Procedure

The patients were recruited by the internists at the outpatient clinic for autoimmune diseases. They invited all 200 lupus patients in our unit (by means of a letter, a telephone call or in their routine medical check-up) to participate in the study, and 50 of them agreed to take part and attend a meeting where they were informed about the QOL and emotional states in lupus patients, as well as the proposed study objectives. Of the 50 people who attended the information meeting, 15 were rejected for different reasons (pregnancy, chronic cutaneous lupus, lack of availability in their schedules, low academic level). Thirty-four lupus patients gave their signed informed consent to participate in this study.

First, levels of depression, anxiety and stress were assessed for all of the patients, using the instruments already described.

Patients were randomized to the therapy group (TG;  $n = 18$ ) and control group (CG;  $n = 16$ ). The patients assigned to the TG received 10 consecutive weekly sessions lasting 2h each. After 9 and 12 months, two booster sessions were held with the

goal of reinforcing the skills acquired in dealing with stress. The therapy sessions<sup>20</sup> dealt with the following:

1. Concept of stress.
2. Cognitive restructuring (I): Main errors in thinking.
3. Cognitive restructuring (II): Main core beliefs.
4. Cognitive restructuring (III): Challenging thoughts.
5. Alternative thought control strategies: Self-instructional training and thought stopping.
6. Relaxation techniques: diaphragm breathing and deep muscle relaxation. The short circuits.
7. An approach to controlling pain oneself.
8. Training in social skills: Assertiveness techniques and basic assertive rights.
9. Training in social skills: How to say no without feeling bad, asking another person to change their behaviour.
10. Humour and optimism as coping strategies.

The group that received conventional care only received general advice about getting enough rest at night, doing moderate exercise, eating a balanced diet, etc. The QOL was evaluated over a period of 15 months at different points during the study: at the beginning, at the end of the treatment, at 9 months and again at 15 months.

#### Statistical analyses

First of all, the average point scores of all of the patients in each of the different areas of QOL were put into a table in order to describe the QOL for the population studied. Then, we carried out various multiple regression analyses using the step-wise method with the aim of testing which variables best explain the QOL scores. The dependent variables were the scores on each of the scales: general physical and mental health. The independent variables were the scores on the inventories for depression, anxiety, stress, SLEDAI and incidence of physical symptoms. Finally, eight mixed-model, repeated measure analyses of variance (ANOVAs) were carried out in order to test the effectiveness of the cognitive behavioural therapy based on the general linear model. In the variables that presented a significant interaction, an ANOVA was used to verify whether there were differences between the two groups at each of the different points, with the independent variable being the group with two levels (control group and therapy group), and the dependent variable being each of the psychological, clinical and QOL measures. Bonferroni '*post hoc*'

**Table 1** Patients' characteristics at the beginning of the study

Characteristic	TG (DT) (N = 18)	CG (N = 16)	p-value
Age (years)	43.27 (10.67)	37.18 (9.07)	0.085
Percentage women	94.44 %	93.75%	
Educational level (years)	9.5(2.7)	9.53 (2.66)	0.969
SLICC/ACR Damage Index	1.4 (1.9)	1.3 (1.54)	0.950
SLEDAI Activity Index	3.16 (2.99)	3.64 (2.81)	0.376
Incidence of flares the previous year	0.92 (1.14)	0.53 (0.66)	0.292
C3 (mg/dl)	96.91 (20.26)	95.13 (23.07)	0.812
C4 (mg/dl)	18.52 (12.53)	17.86 (5.6)	0.849
Anti-dsDNA antibodies (UI/ml)	38.97 (69.54)	21.68 (33.76)	0.376
Vulnerability to stress (Beech)	12.88 (4.96)	11.76 (4.71)	0.532
Perception of stress (Cohen)	22.11 (5.90)	21.46 (4.37)	0.739
Symptoms reported (SSS-R)	116.76 (43.25)	119.33 (35.66)	0.867
Depression (Beck)	15.37 (10.54)	14.58 (10.62)	0.846
Anxiety (STAI)	31.82 (12.46)	30.75 (11.33)	0.694
Quality of Life (SF-36)			
Social Function	46.27 (24.17)	61.76 (27.41)	0.947
Physical Function	68.82 (19.72)	62.82 (28.24)	0.505
Emotional Role	62.74 (42.29)	52.77 (50.16)	0.567
Physical Role	48.52 (42.82)	66.66 (43.08)	0.272
Vitality	42.64 (15.21)	42.91 (16.57)	0.964
Mental Health	51.64 (19.21)	53.66 (26.88)	0.815
General Health	36.76 (16.31)	39.54 (23.04)	0.711
Bodily Pain	35.82 (21.98)	49.33 (26.26)	0.144
MCS	39.95 (12.40)	38.99 (12.40)	0.864
PCS	38.30 (8.65)	42.43 (10.06)	0.258

TG, therapy group; SLICC/ACR, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Rheumatology; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; C3, complement component 3 in serum; C4, complement component 4 in serum; anti-dsDNA antibodies, native anti-double-stranded DNA antibodies; SSS-R, Somatic Symptoms Scale review; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; SF-36, Short Form 36-item Health Survey; MCS, mental component summary; PCS, physical component summary.

multiple comparison analyses were carried out in order to analyse the intra-subject measures.

All of the data were distributed normally. The level of statistical significance was 0.05. Calculations were performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 15.

## Results

### Characteristics of the subjects studied and quality of life

Thirty-two of the thirty-four patients were women, and two were men. This proportion is

**Table 2** Table of linear regression using the step-wise method

Dependent variable	Predictor variable	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Corrected	$\beta$	t	$\sigma$
Mental component summary	SRLE	0.340	0.314	-0.420	-2.476	0.021
	Vulnerability	0.448	0.402	-0.367	-2.166	0.040
	Anxiety	0.689	0.676	-0.982	-7.294	0.000

The Survey of Recent Life Experiences (SRLE), vulnerability to stress and anxiety are predictor variables of the mental component of the quality of life measured by the SF-36 questionnaire.

approximately the same as the female/male proportion in lupus (1/9). Moreover, one man was placed in each of the groups (one in TG and the other in CG), in order to avoid gender bias. Patients in the two groups were similar from an epidemiological and psychological point of view and also in terms of incidence of flares of the disease and SLEDAI at the beginning of the study (Table 1). Patients had a below average score in comparison to the general population on some areas of the QOL questionnaire (bodily pain, general health perceptions, vitality) and on general mental and physical health at the beginning of the study.

### QOL predictor variables in patients with SLE

#### Psychological variables

The regression analyses showed that a vulnerability to stress and self-perceived stress were predictors of MCS; therefore, higher scores on both stress variables indicated decreased psychological well-being. However, these variables were not linked to PCS (Table 2).

With regard to the emotional variables, anxiety and depression, the results showed that anxiety acts as a predictor variable of MCS but not of PCS. Depression is not a predictor variable in either of the two QOL areas.

#### SLE-related factors

Finally, with regard to the physical variables, SLEDAI and the associated symptoms, neither somatic symptoms nor the level of disease activity were found to be predictor variables of MCS or PCS.

#### Effects on the quality of life

It is clear from Table 2 that the two groups of patients were equal according to all of the QOL subscales at the beginning of the study. Repeated ANOVA measures revealed significant time  $\times$  group interactions in the following QOL

Quality-of-life predictor factors in patients with SLE  
N Navarrete-Navarrete et al.

1636

Table 3 Analysis between group (analysis of variance [ANOVA]) and intrasubject (general linear model)

Measure	T <sub>0</sub>	p-value	T <sub>3</sub>	p-value	T <sub>9</sub>	p-value	T <sub>15</sub>	p-value	Effect	Effect	Effect
									Size	Size	Size
									T <sub>0</sub> -T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	T <sub>0</sub> -T <sub>15</sub>
Physical role											
Functioning	TG 48.52 ± 42.82	0.272	63.23 ± 38.64	0.216	59.72 ± 49.36	0.342	68.05 ± 41.83	<b>0.032*</b>	0.36	0.24	0.46
	CG 66.66 ± 43.1		44.23 ± 43.48		42.85 ± 48.46		33.33 ± 40.35		0.51	0.52	0.79
Social Function	TG 61.76 ± 27.41	0.947	81.61 ± 22.14	0.060	71.52 ± 25.65	0.588	<b>84.02 ± 19.08†</b>	0.104	0.8	0.36	0.95
	CG 62.5 ± 37.01		65.38 ± 22.9		66.07 ± 30.78		68.75 ± 30.84		0.09	0.1	0.18
Body Pain	TG 35.82 ± 21.9	0.144	51.64 ± 19.6	0.480	47.5 ± 24.51	0.836	<b>56.72 ± 12.73‡</b>	0.157	0.76	0.50	1.2
	CG 49.33 ± 26.26		45.53 ± 22		45.71 ± 23.13		42.83 ± 29.5		0.16	0.15	0.23
Vitality	TG 42.64 ± 15.21	0.964	52.81 ± 19.74	0.068	49.72 ± 22.39	0.473	<b>51.66 ± 21.82‡</b>	0.137	0.58	0.37	0.48
	CG 42.91 ± 16.54		36.92 ± 25.37		43.46 ± 25.36		38.19 ± 26.19		0.28	0.02	0.22
Mental health	TG 51.64 ± 19.21	0.815	<b>72 ± 17.70 †</b>	0.086	<b>62.72 ± 26.68†</b>	0.447	<b>66.44 ± 20.81‡</b>	0.229	1.10	0.50	0.74
	CG 53.66 ± 26.88		57.53 ± 25.89		56 ± 24.38		55.66 ± 27.20		0.14	0.09	0.07
General Health	TG 36.76 ± 16.31	0.711	53.16 ± 24.21	<b>0.008**</b>	<b>49.88 ± 21.76‡</b>	0.163	<b>59.15 ± 21.9‡</b>	<b>0.018**</b>	0.80	0.70	0.78
	CG 39.54 ± 23.04		30.76 ± 14.86		38.07 ± 23.9		38.91 ± 21.37		0.4	0.06	0.02
MCS	TG 39.95 ± 12.40	0.864	<b>51.23 ± 9.27‡</b>	0.156	43.94 ± 14.66	0.956	<b>46.69 ± 14.13‡</b>	0.492	1.04	1.13	0.51
	CG 38.99 ± 17.04		45.15 ± 12.75		43.64 ± 14.51		42.91 ± 15.18		0.40	0.29	1.06
PCS	TG 38.30 ± 8.6	0.258	41.32 ± 7.93	0.096	41.75 ± 11.26	0.241	44.73 ± 9.69	0.068	0.36	0.34	0.69
	CG 42.43 ± 10.06		35.48 ± 9.96		36.62 ± 12.45		37.5 ± 10.98		0.59	0.51	0.45

TG, therapy group; CG, control group; MCS, mental component summary; PCS, physical component summary.

\* $p < 0.05$  in the between-groups analysis.\*\* $p < 0.02$  in the between-groups analysis.† $p < 0.05$  in the intrasubjects analysis.‡ $p < 0.02$  in the intrasubjects analysis.

items: physical role functioning [ $F=(1.20)=0.592$ ;  $p < 0.041$ ], social function [ $F=(1.20)=1.784$ ;  $p < 0.032$ ], bodily pain [ $F=(1.20)=0.016$ ;  $p < 0.025$ ], and mental health [ $F=(1.19)=0.915$ ;  $p < 0.004$ ], and the results were almost significant for general health perceptions [ $F=(1.19)=2.025$ ;  $p < 0.096$ ] and vitality [ $F=(1.19)=0.55$ ;  $p < 0.113$ ]. There were no differences in the progress of physical function in the two groups that could be attributed to treatment [ $F=(1.20)=0.259$ ;  $p < 0.990$ ] or in emotional role functioning [ $F=(1.20)=0.272$ ;  $p < 0.286$ ]. The general MCS improved significantly in the group of patients that was treated compared with those who received conventional care [ $F=(1.19)=0.627$ ;  $p < 0.035$ ], whereas the PCS showed some improvement, although it was not statistically significant [ $F=(1.19)=0.434$ ;  $p < 0.078$ ] (Figure 1).

The between-groups analysis showed different changes in the variables as a result of the therapy as the patients in both groups progressed. With regard to physical role functioning, differences were greater at the end of the study and after 15 months. Mental health improved significantly in the TG with respect to the CG after the therapy and at 15 months. The intrasubject analysis showed a significant improvement in TG patients in relation to social function, pain and vitality at the end of the treatment when compared with the results

from the beginning of the study. Moreover, general health perceptions improved at 9 and 15 months, and mental health improved throughout the whole study when compared with the values obtained at the beginning of the study. With regard to general components, the MSC of the TG increased significantly at 3 and 15 months. Patients who received conventional care did not experience a significant improvement in any of the QOL variables analysed. The results of this analysis can be found in Table 3. The size effects estimated for each of the variables analysed are shown. A value equal to or greater than 0.5 indicates a clinically significant improvement.

## Discussion

When dealing with lupus patients in general, it may be useful to evaluate the sufferer's own perceived QOL since this often differs from what is observed by physicians.<sup>21</sup> We have demonstrated that the QOL values of patients with SLE are below those of the general population in the different areas of the SF-36 questionnaire, in accordance with other studies.<sup>6,7,22</sup> We also know that SLE patients suffer more from daily stress than the general population and, moreover, that stress is linked to the

aggravation of lupus symptoms.<sup>9</sup> Our objective was to investigate the causal relationship between the different physical and psychological variables and the QOL of patients with lupus and high levels of daily stress. We have found that stress, vulnerability to stress and anxiety are predictor factors of deteriorated mental function in this group of patients. Anxiety is one of the most common neuropsychiatric symptoms in people suffering from SLE, and it has already been linked to poorer QOL in other studies.<sup>2,23</sup> Recently Tam *et al.*<sup>24</sup> demonstrated that depression and anxiety were independent variables that affected physical and mental function in patients with SLE. However, neither daily stress nor vulnerability to stress has been independently linked to deterioration in QOL until now. Given that stress and anxiety are modifiable variables, we believe in the importance of finding an effective therapeutic solution that will improve their management in patients with SLE. However, there are very few studies on the treatment of the psychosocial factors<sup>25–30</sup> in general, and more specifically stress,<sup>31</sup> that affect these patients. Patients with SLE generally have fewer coping strategies than the general population, and these strategies are usually less effective.<sup>32</sup> Therefore, we introduced cognitive behavioural therapy<sup>20</sup> with the key aim of improving how patients deal with stress and the neuropsychiatric symptoms associated with it, such as anxiety and depression. We found that the patients who received this therapy, whose QOL was lower on average than that of the general population at the beginning of the study, reached above average levels in physical role functioning, social function, vitality, mental health and general health perceptions. All in all, as a result of the improvement in the patient's functional and mental areas, physical and emotional problems had less impact on the patient's social life. The patients felt more confident about the future, they felt they were less likely to relapse, their mental health improved, and they experienced greater vitality and less pain. The effect of the therapy on these areas was significant, as indicated by the medium and large effect sizes found. However, patients who received conventional care did not show any change in any of the variables analysed during the entire period of the study.

On the other hand, our results show that the level of activity of the disease is not a predictor factor of the QOL of patients with lupus. Although these results might intuitively seem strange, as we initially assume that the physical impact is responsible for the QOL of these patients,

various cross-sectional<sup>33–38</sup> and longitudinal studies<sup>39–43</sup> have found the same results, even showing the existence of other variables that are more highly predictive of QOL, such as the cultural level or the duration of the disease<sup>40</sup> or learned helplessness and family support.<sup>44</sup> In any case, it is important not to underestimate the involvement of the disease activity evaluation instrument used in this study in the results obtained, as after reviewing various studies we found that there were minor differences depending on the disease activity measure used. Thus, the SLEDAI was the least likely to be correlated to QOL, and this may be due to the fact that it only contains objective items, while the BIGLAG and the SLAM include some subjective items, so the patients' views are inevitably taken into account. Another factor could be the time frame of the measures; the BIGLAG and SLAM relate to the same time frame as the SF-36, which is 4 weeks, while the SLEDAI measures activity during the last 10 days.

Finally, it should be noted that our results support the statement by McElhone *et al.*<sup>8</sup> proposing that QOL is a different entity from disease activity and damage. Therefore, all three aspects should be measured in a patient with SLE in order to obtain the complete clinical picture.

On the basis of the population of this study, the results found can generally be applied to patients with SLE and high levels of daily stress. However, this study is limited in some respects. For example, the size of the sample population was small, which is common in prospective studies carried out on SLE patients. Despite this limitation, therapeutic intervention should be proposed to reduce stress and anxiety, improve QOL, and possibly moderate the evolution of the disease. We have not considered the economic factors or patients who suffer from other concomitant diseases that may have an impact on the QOL. Furthermore, it is important to highlight that it would have been interesting to include a third group to work with on areas of health education or counselling, in order to find out whether more simple therapeutic approaches might also be effective and require fewer personal resources in improving the QOL of patients with lupus.

We can, therefore, conclude that SLE patients would benefit from a more generalized approach, which would not only take physical aspects into consideration but also psychological aspects, which often, irrespective of disease activity, prolong the feeling of being ill and not making progress despite receiving the correct treatment.<sup>45</sup> Measuring the QOL, which is determined by

physical as well as emotional aspects, is important when it comes to monitoring patients with SLE. The effective treatment of daily stress and anxiety, predictor factors of a deteriorated QOL, can be linked to a significant improvement in patient QOL.

### Funding

This work was supported by the Andalusian Health Service (grant number PI-0059/2007).

### References

- WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1403–1409.
- Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 525–532.
- Stoll T, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1608–1614.
- Thumboo J, Fong KY, Chan SP, et al. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 1414–1420.
- Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, MacKinnon A. Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 305–308.
- Dobkin PL, Da Costa D, Dritsa M, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus patients during more and less active disease states: differential contributors to mental and physical health. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 401–410.
- Jolly M, Utset TO. Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients' health related quality of life. *Lupus* 2004; 13: 924–926.
- McElhone K, Abott J, The LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 633–634.
- Peralta-Ramírez MI, Jiménez-Alonso J, Godoy-García JF, Pérez-García M. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med* 2004; 66: 788–794.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630–640.
- Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 248–254.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. Perceived Stress Scale—PSS. *J Health Soc Behav* 1983; 24: 285–396.
- Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol* 2006; 9: 86–93.
- Kohn PM, MacDonald JE. The Survey of Recent Life Experiences: a decontaminated Hasless scale for adults. *J Behav Med* 1992; 15: 221–236.
- Robles H, Peralta MI, Navarrete N. Validación de la versión española del inventario de vulnerabilidad al estrés de Beech, Burn y Sheffield [abstract]. *Avances en Psicología de la Salud* 2006; 62.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo*. Madrid: TEA; 1993.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8: 77–100.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1993. p. 473–483.
- Robles-Ortega H, Peralta-Ramírez MI. *Programa para el control del estrés*, (ed). Pirámide; 2006.
- Yen JC, Abrahamowicz M, Dobkin PL, Clarke AE, Battista RN, Fortin PR. Determinants of discordance between patients and physicians in their assessment of lupus activity. *J Rheumatol* 2003; 30: 1967–1976.
- Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *J Rheumatol* 2005; 32: 1706–1718.
- Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1580–1586.
- Tam LS, Wong A, Mok VC, et al. The relationship between neuropsychiatric, clinical and laboratory variables and quality of life of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 1038–1045.
- Edworthy SM, Dobkin PL, Clarke AE, et al. Group psychotherapy reduces illness intrusiveness in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1011–1016.
- Karlson EW, Liang MH, Eaton H, et al. A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1832–1841.
- Braden CJ, McGlone K, Pennington F. Specific psychosocial and behavioural outcomes from the systemic lupus erythematosus self-help-course. *Health Educ Q* 1993; 20: 29–41.
- Soehn KY. Effects of a self-management course for patients with systemic lupus erythematosus. *J Adv Nurs* 2003; 42: 479–486.
- Haupt M, Millen S, Jänner M, Falagan D, Fischer-Betz R, Schneider M. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1618–1623.
- Ng P, Chang W. Group psychosocial program for enhancing psychological well-being of people with systemic lupus erythematosus. *J Soc Work Disabil Rehabil* 2007; 6: 75–87.
- Greco CM, Rudy TH, Manzi S. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 625–634.
- Schwartz CE, Peng CK, Lester N, Daltroy LH, Goldberger AL. Self-reported coping behaviour in health and disease: assessment with a card sort game. *Behav Med* 1998; 24: 41–44.
- Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997; 6: 243–247.
- Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough OJ, MacKinnon A. Lack of correlation among 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 305–308.
- Stoll T, Stucki G, Malik J, Pykw A, Isenberg DA. Further validation of the BIGAN disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 756–760.
- Stoll T, Gordon C, Burckhardt CS, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1608–1614.
- Gladman DD, Urowitz MB, Gough J, MacKinnon A. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2145–2148.

- 38 Thumboo J, Fong KY, Ng T-P, *et al.* Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J Rheumatol* 1999; 26: 97-102.
- 39 Alarcon GS, McGwin Jr G, Uribe A, *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health related quality of life early in disease course. *Arthritis Care Res* 2004; 51: 465-474.
- 40 Fortin PR, Abramowicz M, Neville C, *et al.* Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 1998; 7: 101-107.
- 41 Gilboe IM, Kvien TK, Husby G. Disease course in systemic lupus erythematosus: changes in health status, disease activity and organ damage after 2 years. *J Rheumatol* 2001; 28: 266-274.
- 42 Dobking PL, DaCosta D, Fortin PR, *et al.* Living with lupus: a prospective pan-Canadian study. *J Rheumatol* 2001; 28: 2442-2448.
- 43 Kuriya B, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2008; 59: 181-185.
- 44 Thumboo J, Fong KY, Chan SP, *et al.* A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 1414-1420.
- 45 Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI, Sabio-Sánchez JM, *et al.* Efficacy of cognitive behavioural therapy for the treatment of chronic stress in patients with lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 107-115.