



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2019-2020

Trabajo de Fin de Grado

“CORTISOL EN PELO COMO
BIOMARCADOR DE ESTRÉS
CRÓNICO EN PACIENTES CON
RETINOSIS PIGMENTOSA”

Estudiante: Henar Riesgo Fraile

Tutora: Eva M^a Sobas Abad

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi gratitud al equipo multidisciplinar que conforma el proyecto "*Validación de biomarcadores de estrés crónico en saliva, lágrima y pelo, en pacientes con Retinitis Pigmentosa*" del IOBA, por haberme permitido formar parte de éste desde un principio.

Igualmente, quiero agradecer a mi tutora Eva M^a Sobas Abad la ayuda aportada durante el transcurso de este TFG poniendo a mi alcance todas las herramientas necesarias para finalizarlo.

RESUMEN

Introducción: La Retinosis Pigmentosa (RP) es una enfermedad degenerativa de la retina que produce un deterioro de la visión y progresa hasta la ceguera. Por ello, es usual que los pacientes presenten trastornos psicológicos como la ansiedad y/o la depresión.

Objetivo: Estudiar la relación entre los niveles de cortisol en pelo de los pacientes con RP con el nivel de ansiedad mediante el cuestionario STAI, y el grado de RP presente.

Material y métodos: Estudio clínico de investigación observacional transversal. Se recogió una muestra de pelo de los pacientes para analizar el nivel de cortisol. Además, se les realizó una exploración oftalmológica completa, cada sujeto cumplimentó el cuestionario de ansiedad STAI, y se les clasificó según la gravedad de la patología.

Resultados: Se encontró una correlación positiva entre la edad y el hecho de presentar un grado de RP severa (p-valor 0.0418). Por ello, la edad se presenta como un factor de riesgo en la progresión de la enfermedad.

Aunque no se encontraron diferencias entre los grupos, gran parte de los pacientes presentaron niveles elevados de ansiedad medidos con escalas subjetivas. El rasgo leve se presenta como un factor de riesgo para desarrollar un grado de RP severo frente a un rasgo normal (p-valor 0.0063).

Conclusión: La mayoría de los pacientes que padecen un grado de RP severo tienen una puntuación alta en el cuestionario STAI, por lo que se puede relacionar el estrés crónico al que se ven sometidos y cómo afecta este a la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Retinosis Pigmentosa, cortisol, pelo, estrés crónico, STAI.

ABSTRACT

Introduction: Retinitis Pigmentosa (RP) is a degenerative disease of the retina that results in impaired vision and progresses to blindness. Therefore, it is common for that patients to present psychological disorders such as anxiety and/or depression.

Objective: To study the association between cortisol levels in hair of patients affected by RP with the level of anxiety reflected at STAI questionnaire and the degree of RP present.

Material and methods: Clinical study of cross-sectional observational research. A hair sample was collected from each of the 78 patients with RP to test for cortisol levels. In addition, each subject completed the STAI anxiety questionnaire. Patients underwent a complete ophthalmological examination and they were classified according to the severity of the pathology.

Preliminary Results: After patient evaluation and analysis of the results, a positive correlation was found between age and having a severe degree of RP (p-value 0.0418). For this reason, age is presented as a risk factor in the progression of the disease.

Although no differences were found between the groups, a large number of patients presented high levels of anxiety measured by subjective scales. The mild trait is presented as a risk factor for developing a severe degree of RP versus a normal trait (p-value 0.0063).

Conclusión: Most of the patients who suffer from severe RP have a high score on the STAI questionnaire, so it is possible to relate the chronic stress they are subjected to and how this affects the progression of the disease.

Key words: Retinosis Pigmentosa, hair cortisol, chronic stress, STAI.

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------|-----|
| ÍNDICE TABLAS..... | II |
| ÍNDICE FIGURAS..... | III |
| ABREVIATURAS..... | IV |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 4 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 5 |
| ESQUEMA PICOT..... | 5 |
| HIPÓTESIS..... | 6 |
| OBJETIVOS..... | 6 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 7 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| DISCUSIÓN..... | 22 |
| CONCLUSIONES..... | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 27 |
| ANEXOS..... | 30 |

ÍNDICE TABLAS

| | |
|--|----|
| TABLA 1. PUNTUACIÓN DE CADA ÍTEM DEL CUESTIONARIO STAI..... | 11 |
| TABLA 2. PUNTUACIÓN ASIGNADA A LOS VALORES DE AV/CV/OCT..... | 13 |
| TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA RP..... | 14 |
| TABLA 4. RESULTADOS GRADO RP AGRUPADOS..... | 18 |
| TABLA 5. VALORES A/E Y A/R EN LAS DOS VISITAS..... | 19 |

ÍNDICE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1. GRÁFICO DE PROCESO. PRUEBAS REALIZADAS EN LA PRIMERA VISITA DE LA SEGUNDA ETAPA DEL ESTUDIO..... | 9 |
| FIGURA 2. GRÁFICO DE PROCESO. PRUEBAS REALIZADAS EN LA SEGUNDA VISITA DE LA SEGUNDA ETAPA..... | 9 |
| FIGURA 3. GRÁFICO CIRCULAR. PORCENTAJE EN CUANTO AL SEXO DE LA MUESTRA..... | 18 |
| FIGURA 4. DIAGRAMA DE BARRAS. DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS DE LA RELACIÓN ENTRE SEXO Y GRADO DE RP..... | 20 |
| FIGURA 5. DIAGRAMA DE CAJAS. DIAGRAMA DE CAJAS DE LA RELACIÓN ENTRE GRADO DE RP Y EDAD..... | 20 |
| FIGURA 6. DIAGRAMA DE BARRAS. DIAGRAMA DE BARRAS APILADAS DE RELACIÓN A/RV2 Y GRADO DE RP..... | 21 |

ABREVIATURAS.

- ACLARP: Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentosa
- A/E: Ansiedad / Estado
- A/R: Ansiedad / Rasgo
- AV: Agudeza Visual
- CI: Consentimiento Informado
- CV: Campo Visual
- DT: Desviación típica
- ERG: Electrorretinograma
- HPA: Hipotalámico-pituitaria-adrenocortical
- IC: Intervalo de Confianza
- OCT: Optic Coherence Tomography - Tomografía de Coherencia Óptica
- ORT: Outer retinal tubulation - Tubulación Externa de la Retina
- PSS: Perceived Stress Scale - Escala de Estrés Percibido
- RP: Retinosis Pigmentosa
- STAI: State-Trait Anxiety Inventory - Escala Ansiedad Estado-Rasgo
- TFG: Trabajo Fin de Grado

INTRODUCCIÓN

El ojo es un órgano fotorreceptor, cuya función consiste en recibir los rayos luminosos que proceden del mundo exterior y transformarlos en impulsos eléctricos que son conducidos al centro nervioso de la visión, ubicado en la parte posterior del cerebro¹.

La retina es la capa que recubre la parte interna del ojo, donde se encuentran las células visuales. Las células sensoriales, conos y bastones, reaccionan de forma distinta a la luz y a los colores. Los bastones se activan en la oscuridad y se encargan de distinguir el negro, el blanco y la escala de grises. Por otro lado, los conos, funcionan de día y en ambientes iluminados, por lo que hacen posible la visión del resto de colores¹. De la misma manera que otros tejidos especializados, la retina ha alcanzado tal punto de refinamiento que ha perdido la capacidad de regenerarse. Por ello, cualquier alteración patológica suele tener graves consecuencias².

La Retinosis Pigmentaria (RP) es la causa de degeneración hereditaria más frecuente de la retina y, aunque fue diagnosticada por primera vez a finales del siglo XIX, sigue siendo una gran desconocida en el mundo de la medicina³.

La RP no es una única enfermedad, sino un grupo de enfermedades degenerativas y hereditarias de la retina que cursa con un grave deterioro de la función visual llevando, en muchas ocasiones, a la ceguera². Se define como una distrofia hereditaria de carácter progresivo de la retina, una destrucción gradual de las células sensitivas principales, los conos y los bastones. La RP es degenerativa porque la pérdida visual es progresiva con el tiempo, no se trata de un fenómeno visual repentino ni lineal. Generalmente, la afectación es bilateral, y los dos ojos se ven afectados por igual³.

En España, el número de afectados supera las 15.000 personas y se estiman aproximadamente unas 500.000 personas portadoras de los genes defectuosos y, por ello, transmisores de esta enfermedad. En oftalmología se encuadra dentro de las enfermedades raras ya que, en cuanto a prevalencia, la RP afecta a 1 de cada 3000/4000 personas. Esta alteración, que afecta de forma similar a adultos y a jóvenes, es la responsable de casi el 50% de los casos de baja visión y frecuentemente, causa cuadros intratables. Por tanto, supone un problema

importante que requiere un gran esfuerzo a nivel de investigación y desarrollo de tratamientos y ayudas^{2,3}.

Los síntomas dependerán del grado de deterioro en el que se encuentre el paciente. Los más frecuentes son la ceguera nocturna, que se manifiesta como una adaptación deficiente a la oscuridad o a lugares con poca iluminación; la reducción del campo visual, generalmente de la visión periférica o lateral, que obliga a los pacientes a girarse para visualizar lo que hay su alrededor; la disminución de la agudeza visual, que se manifiesta como la dificultad para diferenciar objetos y formas; deslumbramientos y fotopsias, y la alteración en la percepción de los colores, que se produce cuando la enfermedad está avanzada^{2,3,4}.

El diagnóstico se basa en una historia clínica completa, un examen del ojo y varias pruebas complementarias. Las pruebas más habituales son: estudio detenido del fondo de ojo mediante oftalmoscopia, estudio del campo visual (campimetría), estudio de la agudeza visual, pruebas de adaptación a la oscuridad, sensibilidad al contraste y reconocimiento de varios colores, electroretinograma (ERG) y estudios genéticos del ADN. Un diagnóstico preciso requiere la correcta evaluación por parte de un médico oftalmólogo².

A menudo, las personas afectadas por la RP tienen respuestas típicas tras el diagnóstico de la enfermedad tales como aislamiento social, ansiedad, síntomas depresivos, alteraciones de autoconcepto, etc. Estos estados psicológicos negativos como son la ansiedad o la depresión, aparecen asociados a la RP, como muestran los estudios de Hahm et al. Distintos autores señalan que las personas que adquieren una restricción visual, tienen mayor riesgo de sufrir estos trastornos⁶. Habitualmente, la medición de la ansiedad se basa en criterios subjetivos como tests o cuestionarios autoadministrados y autoperceptivos y, aunque pueden tener una sensibilidad y una especificidad alta, tienen sesgos y distorsiones que pueden afectarles, al igual que el fraccionamiento de la respuesta. Por ello, para medir la ansiedad de una manera objetiva, se sugiere la utilización de índices objetivos de ansiedad que se deriven de medidas psicofisiológicas para asegurar estos valores⁷.

Este proyecto trata de estudiar la influencia del estrés crónico en pacientes con RP y lo hace a través del cortisol en pelo como biomarcador, tomándolo de

referencia como índice objetivo para su medición. Un biomarcador o marcador biológico es una molécula biológica que se encuentra en sangre, líquidos o tejidos del cuerpo y que actúa como signo de proceso normal o anormal. Se utiliza para determinar la respuesta del organismo a una afección o tratamiento. El cortisol es una hormona esteroidea, un glucocorticoide que secretan las glándulas suprarrenales, que afecta a muchos sistemas orgánicos y que desempeña un papel vital en la respuesta al estrés. El estrés extremo y prolongado genera graves impactos en la salud. ⁵

El propósito de este estudio es analizar cómo influye el estrés crónico en los pacientes con RP de una manera objetiva. Para ello, vamos a basarnos en el cortisol en pelo como biomarcador del estrés crónico.

JUSTIFICACIÓN

La gran mayoría de los estudios de investigación que relacionan la RP con los trastornos psicológicos como la ansiedad, la depresión o el estrés crónico, utilizan medidas subjetivas para valorar el grado de trastorno.

Las personas afectadas por la RP muestran un grado de ansiedad y depresión mayor en el momento inmediato después del diagnóstico. Sin embargo, este valor está recogido de una manera subjetiva^{6,7}.

Estudios realizados hasta el día de hoy tratan de calificar la ansiedad, la depresión o el estrés crónico mediante el uso de tests o cuestionarios autoadministrados, como es el caso del estudio realizado en la Asociación Andaluza de Pacientes con RP. La evaluación de la ansiedad se realizó mediante el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo STAI (State-Trait Anxiety Inventory) que trata de apreciar los estados transitorios de ansiedad en los adolescentes y los adultos. Se cree que el malestar psicológico de las personas afectadas con RP puede estar relacionado con el temor a perder su autonomía, su condición visual o su sentido de autoeficacia, lo cual genera estrés. Los resultados muestran que la ansiedad es manifiesto del sentimiento de amenaza debido al carácter degenerativo de la RP⁶.

Sin embargo, aunque el estudio aporta datos para la intervención psicológica en estos pacientes, se encuentran varias limitaciones. Los cuestionarios autoinformes y autoadministrados son un buen método de cribado, pero no es un método convencional para el diagnóstico de esta enfermedad. Otro inconveniente es el hecho de que se utilicen las versiones abreviadas de los cuestionarios, lo cual disminuye a su vez la fiabilidad de los resultados. También cabe señalar que el tamaño de la muestra es reducido, por lo que supone una limitación en la generalización de los resultados debido a las características sociodemográficas⁶.

Teniendo clara la necesidad de desarrollo de métodos que evalúen de manera objetiva trastornos psicológicos como el estrés crónico, este estudio plantea su medición a través de medidas psicofisiológicas, como son los biomarcadores en pelo, específicamente a través de los niveles de cortisol.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Se puede considerar el cortisol un biomarcador útil en la medida de estrés crónico en pacientes con RP?

ESQUEMA PICOT

- P: 78 pacientes afectados de RP procedentes de la Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria (ACLARP).
- I: Medición del estrés crónico con una valoración subjetiva del estrés mediante la escala STAI que mide la ansiedad/estado y la ansiedad/rasgo; y una valoración objetiva mediante la concentración del cortisol en el pelo. Los pacientes acuden a dos visitas separadas entre sí por un mínimo de 24 horas y un máximo de una semana. En la primera se evalúan los parámetros clínicos de agudeza visual (AV), tomografía de coherencia óptica (OCT) y campimetría (CV); se pasan los cuestionarios de ansiedad y estrés, y se recoge la muestra de pelo. En la segunda visita, se pasa únicamente la segunda parte de los cuestionarios de ansiedad y estrés.
- C: El grupo control para el análisis de cortisol en pelo procede de otro estudio publicado en septiembre del 2018 por PLOS ONE "*Hair cortisol concentrations in a Spanish sample of healthy adults*"⁵.
- O: Para determinar los resultados se utilizan las siguientes variables:
 - o Primarias: niveles de cortisol en pelo, nivel de estrés crónico medido a través de la escala STAI y grado de RP que presenta cada paciente.
 - o Secundarias: variables referentes a la función visual (OCT, AV, CV) y variables sociodemográficas como la edad y el sexo.
- T: El reclutamiento de los pacientes comenzó el 17 de abril del 2018 y finalizó el 15 de febrero del 2019. El análisis y la interpretación de los resultados, base de este estudio, comenzó el 21 de febrero del 2019 y aún se encuentra en curso.

HIPÓTESIS

El cortisol analizado como biomarcador en pelo es un buen indicador del nivel de estrés crónico que presentan los pacientes afectados por RP.

OBJETIVOS

General

- Estudiar la influencia del estrés crónico de manera objetiva en los pacientes con RP.

Específicos

- Analizar la relación entre el nivel de ansiedad y el grado de RP.
- Analizar la correlación entre los niveles de cortisol en pelo y el grado de RP que presentan los pacientes.
- Comparar el nivel de cortisol en pelo de cada paciente con el resultado reflejado de la escala STAI.
- Comparar los niveles de cortisol de los pacientes con las muestras tomadas del grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de investigación observacional y transversal con grupo control.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se basa en 78 pacientes diagnosticados de RP pertenecientes a ACLARP.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con RP con el previo consentimiento informado firmado.
- Sujetos de raza caucásica, de ambos sexos y con edades comprendidas entre 18 y 60 años, ambos inclusive.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Personas con historial clínico de trastornos psiquiátricos.
- Personas con enfermedades autoinmunes.
- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en tratamiento hormonal incluyendo los anticonceptivos.
- Sujetos con consumo habitual de fármacos psicotrópicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y analgésicos.

ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO

Con objeto de realizar el previo estudio, el IOBA estableció contacto con el director de ACLARP. Los sujetos pertenecientes a la asociación que mostraron interés, facilitaron sus datos manifestando su disponibilidad para acudir los dos días estipulados en una misma semana al centro, con el fin de realizar las pruebas y la recogida de muestras.

Todos los pacientes participes son conscientes de los datos de su exploración oftalmológica y conocerán los resultados del estudio una vez finalizado. Además,

todos ellos pueden revocar su consentimiento en cualquier momento a lo largo del estudio.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

El estudio consta de 4 etapas:

Primera etapa

Consiste en el reclutamiento de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión procedentes de ACLARP para incorporarlos al estudio. Dicho estudio comenzó el reclutamiento de los pacientes el día 17 de abril del 2018 y se completó en febrero del 2019. Yo comencé a colaborar en el estudio como alumna de 2º y 3º del Grado de Enfermería en abril del 2018. Esta etapa se realizó en el HCUV y en el IOBA.

Segunda etapa

La segunda etapa se basa en las distintas visitas que realizan los pacientes al IOBA para la realización de la recogida de muestras y los test clínicos. Los pacientes, antes de comenzar el estudio, deben firmar un consentimiento informado (CI). Dada la situación de que los pacientes pertenecientes a la asociación procedían de diferentes puntos de Castilla y León, de que muchos de ellos son dependientes de un cuidador y de que las visitas deben estar separadas por un mínimo de 24 horas y un máximo de 6 días, se decide realizar las distintas pruebas en dos sesiones, martes y viernes de cada semana.

- Los martes los pacientes acuden a la primera visita al IOBA. Después de que el investigador principal les proporcione la información oportuna, se firma el CI. Seguidamente, se toma la muestra de pelo y con la ayuda de la enfermera, se realiza el cuestionario basado en la escala STAI. En esta primera visita se realizan las dos subescalas, Ansiedad/Estado y Ansiedad/Rasgo. Además, se toman las variables clínicas de AV, con el optotipo ETDRS; la OCT y el CV.

- Los viernes tiene lugar la segunda visita. En esta se lleva a cabo la segunda parte de la escala STAI, Ansiedad/Estado, y se realiza la exploración oftalmológica.



Figura 1. Gráfico de proceso: Pruebas realizadas en la primera visita de la segunda etapa del estudio.

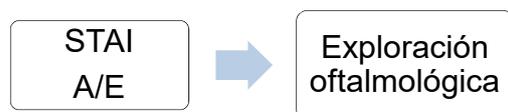


Figura 2. Gráfico de proceso: Pruebas realizadas en la segunda visita de la segunda etapa.

La segunda etapa se completó en febrero del 2019 y se realizó en las consultas de oftalmología del HCUV e IOBA.

Tercera etapa

Consiste en el análisis de biomarcadores en las muestras de cuero cabelludo recogidas, que se realiza en el Laboratorio de Inmunología del IOBA. Para ello se unifican los datos de las pruebas obtenidos en la base de datos. El procedimiento del análisis de pelo no se ha podido realizar a causa del COVID-19.

Cuarta etapa

La última etapa se basa en el análisis estadístico y la discusión de los resultados, que se realiza en la Unidad de estadística del IOBA.

Debido a la situación epidemiológica de pandemia mundial, declarada por la OMS el 11 de marzo del 2020 a causa del COVID-19, no fue posible la realización de esta etapa en su totalidad. El análisis estadístico de los resultados subjetivos se llevó a cabo; sin embargo, el análisis de pelo se vio interrumpido a causa del COVID-19.

INTERVENCIONES

Recogida de la muestra de pelo

Este procedimiento se lleva a cabo sólo una vez, durante la primera visita del paciente.

Para ello, se utilizan unas tijeras de acero inoxidable para su corte y papel de aluminio para guardar cada muestra identificando la zona proximal, más cercana al cuero cabelludo; y la zona distal, más lejana al cuero cabelludo.

El cabello no debe estar tratado con moldeados, tintes o decolorantes, ni contener gomina, laca, aceites y/o mascarillas. En estos casos, o se espera hasta el crecimiento del nuevo pelo o no se recoge la muestra. Preferiblemente, las muestras deben recogerse cuando el cabello no esté planchado o rizado con placas cerámicas o de aluminio, ya que las altas temperaturas pueden alterar los resultados.

El paciente debe estar sentado. Se cortan tres fragmentos de pelo lo más cerca posible del cuero cabelludo, con más de 1 cm de largura y en la zona del vertex craneal. La longitud de pelo recogida no debe superar los 4-5 cm de longitud, por lo tanto, guardamos los primeros 4-5 cm más cercanos a la raíz y desechamos el resto.

Tras la extracción de la muestra, anotamos color, longitud, zona de recogida y tratamientos cosméticos en el caso de que los hubiese. Las muestras se congelan a -20°C hasta el posterior análisis.

Cuestionario STAI: A/R, A/E

El STAI es un cuestionario autoinforme compuesto por 40 ítems diseñado para evaluar dos conceptos independientes del término “ansiedad”: ansiedad como estado (condición emocional transitoria) y ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable). El marco temporal utilizado en la A/E es “ahora mismo, en este preciso momento” al que pertenecen 20 ítems; el de la A/R es “en general, en la mayoría de las ocasiones”, que consta de los restantes 20 ítems. La puntuación total de cada subescala oscila entre 0 y 60⁸.

Los pacientes capaces de leer y cumplimentar el cuestionario lo hicieron. Así

pues, aquellos que encontraron dificultades en la lectura, fueron ayudados por la enfermera. Es necesario que el cuestionario se cumplimente con privacidad y sin ningún tipo de influencia en las respuestas. Por lo tanto, si el paciente es capaz de realizarlo, la enfermera se mantiene al margen absoluto y, exclusivamente en aquellas ocasiones en las que al paciente le surge alguna duda, la enfermera ayudará apuntando las respuestas y respetando en todo momento la confidencialidad del paciente.

En cada ítem, la respuesta se evalúa con una puntuación determinada como se puede ver en la Tabla 1. Tanto en la subescala A/E como en la A/R, están intercalados ítems positivos e ítems negativos.

Tabla 1. Puntuación asociada a cada ítem del cuestionario STAI.

| Puntuación | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--------------|--------------|----------|----------|--------------|
| A/E + | Nada | Algo | Bastante | Mucho |
| A/E - | Mucho | Bastante | Algo | Nada |
| A/R + | Casi nunca | A veces | A menudo | Casi siempre |
| A/R - | Casi siempre | A menudo | A veces | Casi nunca |

A/E: Ansiedad/Estado; A/R: Ansiedad/Rasgo; 0,1,2,3: puntuación asignada a cada ítem;
 †: ítem positivo; -: ítem negativo.

- Ítems positivos en A/E: 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18.
- Ítems negativos en A/E: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.
- Ítems positivos en A/R: 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40.
- Ítems negativos en A/R: 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

El resultado del nivel A/E y A/R se adquiere de manera distinta.

Según la puntuación obtenida en el cuestionario, el nivel de ansiedad va a oscilar entre 0 y 60. Estos valores se dividen en 4 rangos:

- 0-19: normal
- 20-28: leve
- 29-39: alta
- > 40: severa

OCT

La OCT es una herramienta fundamental en el estudio y diagnóstico de enfermedades, ya que proporciona imágenes de mayor resolución mejorando la delimitación de las distintas capas de la retina¹⁰.

En la hoja de valoración anotamos la fecha y el operador utilizado.

Agudeza visual

La AV se define como la capacidad del ojo para discriminar puntos separados y reconocer formas⁹. Esta se mide en ambos ojos a distancias de 1 y 4 metros. Para evaluar la AV en aquellos pacientes que no distinguen las letras a esas distancias, se valora si es capaz de contar dedos, si distingue el movimiento de las manos, o su percepción de la luz.

Tras la valoración, se anota si el paciente utiliza gafas o lentes de contacto para su corrección visual, el tipo, el tiempo y el patrón de uso.

Campo Visual

El CV es la extensión de espacio que percibe un ojo inmóvil mirando hacia el infinito. Al igual que en la OCT, en la hoja de valoración recogemos la fecha de realización y el operador utilizado para la realización de la prueba¹¹.

Exploración oftalmológica

En la segunda visita se realizó una exploración oftalmológica completa que valoraba el grado de catarata, la atrofia de la retina, la patología macular y la apariencia del nervio óptico.

CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD DE RP

Para la clasificación de nuestros pacientes en cuanto al grado de severidad de la enfermedad, se recurrió al artículo escrito por H.B. Smith “*Grading severity in retinitis pigmentosa using clinical assessment, visual acuity, perimetry and optical coherence tomography*”¹². Este se basa en crear un sistema de clasificación que proporcione a los clínicos una medida simple y objetiva de la enfermedad¹².

Los criterios utilizados para la valoración fueron:

- Apariencia clínica.
- AV LogMAR (expresa el resultado de la AV en logaritmo del mínimo ángulo de resolución¹³).
- Perimetría (Desviación media (MD) del CV)
- OCT de Fourierdomain (espesor de la retina exterior y tubulación externa de la retina en la fóvea)

Las pruebas clínicas se clasificaron con una escala de gravedad de 0 a 4, de leve a grave respectivamente, que se refleja en la Tabla 2.

Tabla 2. Puntuación asignada a los valores de la AV, CV y OCT¹².

| Criterio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------|-------|-------------|-------------|--------------|--------|
| AV | ≥ 75 | 74-66 | 65-56 | 55-46 | ≤ 45 |
| MD (dB) | ≤ -15 | -15.1 a -20 | -20.1 a -25 | -25.1 a - 30 | ≥ - 30 |
| OCT (mm³) | ≥ 9.7 | 9.6 - 9 | 8.9 – 8.3 | 8.2 – 7.6 | ≤ 7.5 |

AV: agudeza visual; MD: desviación media del campo visual; OCT: tomografía de coherencia óptica; 0,1,2,3,4: puntuación asignada a cada parámetro.

También se utilizaron 4 criterios procedentes de la exploración oftalmológica valorados con una puntuación de 0 a 2.

- Grado de catarata: según la escala Lens Opacities Classification System (LOCS) III. Este sistema gradúa las características de la catarata

relacionado a la edad, ampliamente utilizado y con validez científica.

- Apariencia del nervio óptico.
- Atrofia retiniana.
- Patología macular.

La clasificación final en cuanto al grado de severidad de la RP, reflejada en la Tabla 3, se basa en la suma de las puntuaciones teniendo en cuenta los criterios clínicos y la exploración oftalmológica.

Tabla 3. Clasificación de la severidad de la RP.

| | Leve | Moderada | Severa |
|-----------|-------------|-----------------|---------------|
| RP | 0 - 3 | 4 – 7 | ≥ 8 |

RP: Retinosis Pigmentosa.

VARIABLES

Las variables se clasifican en primarias y secundarias, y en cualitativas y cuantitativas.

- Niveles de cortisol en pelo: variable primaria cuantitativa.
- Nivel de estrés crónico medido a través de la escala STAI: variable primaria cualitativa.
- Grado de RP que presenta cada paciente: variable primaria cualitativa.
- OCT: variable secundaria cuantitativa.
- AV: variable secundaria cuantitativa.
- CV: variable secundaria cuantitativa.
- Variables sociodemográficas como la edad y el sexo: variables secundarias cualitativas.

GRUPO CONTROL

El grupo control elegido para para el análisis de cortisol en pelo procede del estudio "*Hair cortisol concentrations in a Spanish sample of healthy adults*"⁵. Este determina que en un grupo de 529 individuos con una media de edad de 32.95 años, la concentración media de cortisol en pelo es de 127.91 pg/mg⁵.

Los individuos reclutados eran universitarios, empleados, mujeres embarazadas sanas y personas pertenecientes a centros cívicos y centros de día⁵.

MANEJO DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES

Cuando los pacientes acceden a participar en el estudio, se apertura su historia clínica asignándoles un número de identificación. Toda la información recogida de los pacientes es confidencial y solo tendrán acceso a ella los profesionales que componen el estudio. De esta manera, se regula el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Cada documento informativo está etiquetado con la pegatina del número de historia del paciente, al igual que la muestra recogida que se identifica con el número de historia seguido de "- P".

ANÁLISIS DE MUESTRAS

Una vez cortados los 5 cm de pelo, se guarda en el papel de aluminio señalando la parte distal y la parte proximal. Se congela en un congelador convencional a -20°C hasta su posterior análisis. Este análisis consiste en:

Las muestras se lavan dos veces con isopropanol. De esta forma, se elimina el cortisol del exterior del tallo del pelo, que se puede haber depositado por el sudor o el sebo. Después de secarse, las muestras se pesan. El cortisol del interior del tallo se extrae en metanol HPLC por incubación de la muestra durante 72 horas a temperatura ambiente y en la oscuridad, con inversión constante usando un rotador. Tras esta incubación, las muestras se centrifugan y el sobrenadante se evapora hasta que se seca completamente utilizando un evaporador de vacío (Centrivac, Heraeus, Hnau; Alemania). Este extracto se reconstituye en 150uL

de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a un pH de 8.0. La muestra se congela inmediatamente a -20°C y, finalmente, se mide usando el Kit ELISA¹⁵.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se hace utilizando R versión 3.5.3 [R Core Team 2019]. El nivel de significación se establece en 0.05 ($0.05 < p\text{-valor} < 0.1$).

Análisis descriptivo

Se describe cada una de las variables recogidas y, dependiendo de si el tipo de variable estadística es cuantitativa o cualitativa, se emplean unos estadísticos descriptivos.

- Variables cuantitativas. Los estadísticos descriptivos utilizados son la media, la desviación típica (DT), el intervalo de confianza (IC) del 95% para la media, la mediana y los valores de máximo (Max) y mínimo (Min).
- Variables cualitativas. Los estadísticos descriptivos son el porcentaje de cada categoría junto con el intervalo de confianza (IC).

CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES

El protocolo del proyecto “*Validación de biomarcadores de estrés crónico en saliva, lagrimea y pelo, en pacientes con Retinitis Pigmentosa*” realizado en el IOBA, dentro del cual se encuentra este estudio, fue valorado y aceptado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV).

Dentro del proyecto, se amparan la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal; y el Real Decreto 1716/2011, del 19 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de las muestras biológicas de origen humano. Todos los partícipes de este estudio firman un previo CI, revocable en cualquier momento.

Como alumna del Grado de Enfermería de la UVA y, con objeto de realizar este TFG, el Comité de investigación del IOBA, el Comité Ético del HCUV y la

Comisión de Investigación de la Facultad de Enfermería evaluaron y aceptaron la puesta en marcha de este estudio de investigación. Los documentos mencionados anteriormente se adjuntan en los anexos.

RESULTADOS

La muestra analizada está formada por 78 individuos. En esa muestra, las mujeres representan el 38.5% y los hombres el 61.5%. Partiendo de que la edad de los sujetos está comprendida entre los 18 años y los 60 ambos inclusive, la media de edad es de 51.59, presentando una DT de ± 13.4 .



Figura 3. Gráfico circular. Porcentaje en cuanto al género de la muestra.

En cuanto a la severidad de la enfermedad, variable cualitativa y considerada como variable principal dependiente de la clasificación utilizada, diferenciábamos tres escalas: leve (Mild), moderada (Mild-Moderate) y severa (Severe). Tras el análisis, solo se distinguen 2 individuos dentro del grupo de enfermedad leve que, al no ser significativos para el análisis, se encuadran dentro del grupo de RP moderada. Por ello, consideramos dos posibles niveles de enfermedad: “Mild-Moderate” y “Severe”, representados en la Tabla 4. El 66.7% de los pacientes poseen un grado de RP severa, mientras que el 33.3% se encuentran clasificados en el nivel de RP moderada.

Tabla 4. Resultados Grado RP agrupados.

| Grado de RP | n | % | IC 95% | |
|-------------|----|------|--------|-------|
| | | | Inf. | Sup. |
| Moderada | 26 | 33.3 | 23.31 | 45.02 |
| Severa | 52 | 66.7 | 54.98 | 76.69 |

n: número de sujetos; %: porcentaje de la muestra; IC: intervalo de confianza para el 95%; Inf: inferior; Sup: superior.

Los valores recogidos en el cuestionario STAI, representados en la tabla 5, representan el grado de A/E en las dos visitas, y A/R en la primera visita.

Tabla 5. Valores A/E y A/R en las dos visitas.

| | Nivel ansiedad | n | % |
|---------------|-----------------------|----------|----------|
| A/E V1 | Normal | 22 | 28.2 |
| | Leve | 11 | 14.1 |
| | Alta | 14 | 17.9 |
| | Severa | 31 | 39.7 |
| A/R V1 | Normal | 8 | 10.3 |
| | Leve | 20 | 25.6 |
| | Alta | 29 | 37.2 |
| | Severa | 21 | 26.9 |
| A/E V2 | Normal | 2 | 2.6 |
| | Alta | 18 | 23.1 |
| | Severa | 58 | 74.4 |

A/E: Ansiedad/Estado; A/R: Ansiedad/Rasgo; V1: visita 1; V2: visita 2; n: número de sujetos; %: porcentaje de la muestra.

Resultados de la relación entre las variables de edad y sexo y el grado de RP

La variable sociodemográfica sexo presenta un resultado para p-valor de 0.3251. Al tratarse de un valor que supera el nivel de significación, no tiene importancia clínica. Por ello, no se encuentra una correlación estadísticamente significativa entre el género de los pacientes y el riesgo de presentar un grado severo de RP.

Respeto a la edad, el p-valor encontrado es de 0.0418, por lo que se considera una variable que sí tiene relación con el grado de RP severa y que, en términos de Odds Ratio, el riesgo de presentar la RP de forma severa aumenta 1.0404 por cada año que aumenta la edad del paciente. (IC 95% OR Inf 1.0015 Sup 1.0809).

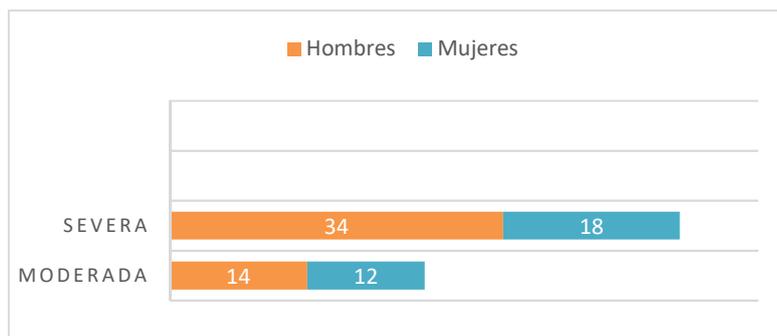


Figura 4. Diagrama de barras apiladas de la relación entre sexo y grado de RP.

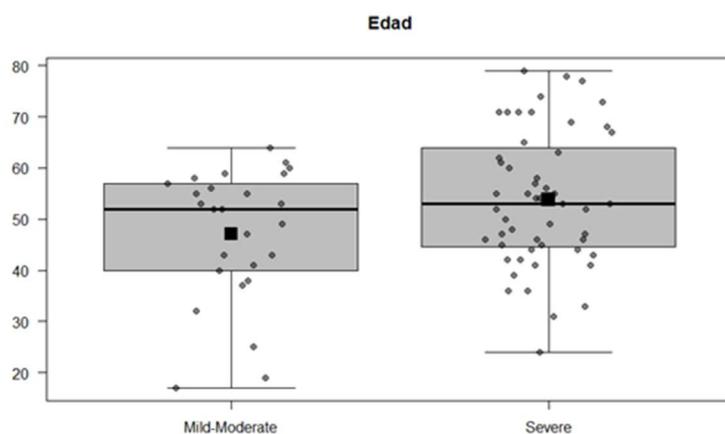


Figura 5. Diagrama de cajas de la relación entre grado de RP y edad.

Resultados de la relación entre las variables sociodemográficas de sexo y edad

Se ha comprobado que el sexo de los pacientes no se presenta como un factor de riesgo para desarrollar un grado de RP severa. Sin embargo, en la relación con la edad, ésta si se presenta como un factor de riesgo que se ve aumentado con el paso de los años en los sujetos para el desarrollo de RP severa.

Si se relacionan directamente estas dos variables y, manteniendo constante el sexo, la edad continúa siendo un factor de riesgo para la RP severa, ya que se presenta con un p-valor de 0.0376. En términos de Odds ratio y manteniendo el sexo del sujeto constante, el riesgo de tener el grado severo de RP incrementa 1.0422 veces por año de edad del paciente. (IC 95% OR Inf 1.0024 Sup 1.0836).

Resultados escala STAI

Respecto a los resultados del cuestionario STAI del nivel de ansiedad estado-rasgo en relación con el grado de RP, se distinguen tres apartados:

- Ansiedad/Estado en la V1: el p-valor que se presenta para relacionar la A/E en la primera visita es de 0.6002. Esto indica que no hay asociación entre la clasificación según la escala de A/E en V1 y el grado de severidad de RP.
- Ansiedad/Rasgo en V1: el p-valor que se presenta en un rasgo “leve” es de 0.0063. Esto significa que, manteniendo constante el sexo y la edad, un rasgo leve de ansiedad es un factor de riesgo para desarrollar un grado de RP severa. En términos de Odds Ratio, el riesgo de desarrollar una RP severa es 22.4786 (≈ 22.5) veces mayor en el grupo con una A/R leve que en el grupo con una A/R normal.
- Ansiedad/Estado en V2: el p-valor es de 1 por lo que no se encuentra una asociación entre la clasificación según la escala de A/E en V2 y la severidad de RP.

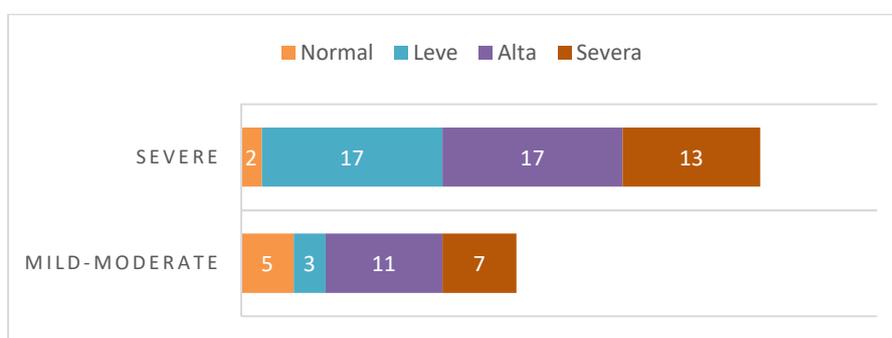


Figura 6. Diagrama de barras apiladas de relación A/RV2 y grado de RP.

Este TFG se basaba, entre otros aspectos, en dar los resultados del análisis de cortisol en pelo y su posterior comparación con las escalas subjetivas de ansiedad del cuestionario STAI. Sin embargo, dada la situación de pandemia mundial en la que nos encontramos, no ha sido posible finalizar la cuarta etapa del cronograma de estudio, el análisis de los resultados de la muestra de pelo.

DISCUSIÓN

Varios estudios señalan la necesidad de cuantificar los niveles de estrés crónico a los que se ven sometidas las personas y cómo afecta esto en su salud. Actualmente, el mejor método para evaluar la respuesta al estrés es medir la actividad del eje hipotalámico-pituitaria-adrenocortical (HPA), utilizando para ello el cortisol⁵. Mediante un repaso a la bibliografía relacionada con el tema, la concentración de cortisol en saliva o el cortisol plasmático son los indicadores más utilizados para medir el nivel de cortisol⁵. No obstante, la misma presión a la que se ve sometido el paciente cuando se le va a extraer la muestra de plasma puede influir en el resultado. Además, aunque la medición salival es un método no invasivo y no doloroso, sólo es útil en periodos limitados de tiempo⁵.

Sin embargo, se pueden diferenciar otras opciones para cuantificar el nivel de cortisol, como es en una muestra de pelo. El interés por medir los niveles de glucocorticoides en el pelo, se remite a que los atletas a menudo abusan de estas sustancias para mejorar su rendimiento y es un buen método para realizar las pruebas antidopaje¹⁶, pero en los últimos años se ha aplicado este método en los ámbitos de la investigación psiquiátrica y relacionada con el estrés¹⁷. Este estudio tenía como fin relacionar el cortisol en pelo como biomarcador del estrés crónico que afecta a las personas con RP. No obstante, y dada la situación de pandemia en la que nos encontramos, ha resultado imposible finalizar la cuarta etapa del estudio, por lo que no se incluyen los resultados objetivos de la relación del cortisol en pelo con el estrés crónico que sufren los pacientes con RP.

No se ha encontrado información acerca de publicaciones que relacionen los niveles de cortisol en pelo con patologías oculares o retinianas como es la RP, pero sí de estudios que lo relacionan con otras patologías. El estudio realizado por Yamada et al. en 2007 documentó el cortisol en pelo como un biomarcador de estrés crónico en los recién nacidos que habían sido hospitalizados¹⁶. El nivel de cortisol aumentó cada día que el bebé estuvo conectado al respirador¹⁶. En la misma línea se haya el estudio realizado por Van Uum et al., que relaciona el efecto del estrés crónico con los niveles de cortisol en pelo en pacientes con dolor crónico severo¹⁶. Los resultados mostraron que la concentración de cortisol era mayor en el grupo de afectados que en el grupo control¹⁶. También el estudio de Quiao y Guo, que comparaba 30 sujetos chinos infectados con VIH que fueron

clasificados como grupo de alto estrés, con 30 sujetos chinos también infectados con VIH clasificados como grupo de bajo estrés, documentaba que el grupo de alto estrés mostró un mayor nivel de cortisol en cabello¹⁸. Asimismo, el nivel de cortisol en el pelo estaba positivamente relacionado con la ansiedad por factores estresantes. El grupo de mayor estrés tuvo niveles significativamente más altos de depresión que el grupo de menor estrés según recogió la Escala de Estrés Percibido (PSS), escala diferente a la que hemos utilizado nosotros, pero también validada ¹⁸. La misma escala utilizó Kalra et al., primeros en relacionar los niveles de cortisol en pelo con el estrés autoinformado, en el estudio en el que encontró concordancia entre el nivel de cortisol como medida de estrés y esta medida autoperceptiva¹⁸.

Al mismo tiempo, nuestro estudio recoge unos resultados en los que la edad afecta de manera significativa a los niveles de cortisol en pelo. Así pues, el cómo afecta la edad en los niveles de cortisol ha sido valorado en varios estudios encontrando varias relaciones con los distintos niveles de cortisol en pelo. Según Staufenbiel, en una muestra de 760 participantes de 16 a 65 años de edad, existe una relación positiva entre la edad y el nivel de cortisol en pelo⁵. En la misma línea está el metaanálisis de Stalder, que apoyó que la edad estaba positivamente relacionada con la concentración de cortisol⁵. Sin embargo, según el artículo “Hair cortisol concentrations in a Spanish sample of healthy adults”, los resultados muestran una relación negativa entre el cortisol y la edad, aunque una explicación a este contraste puede ser que la muestra consiste en 537 adultos sanos, en el que se excluye la variable de la enfermedad⁵.

Limitaciones

Como primera limitación y por la que no se ha podido concluir con los resultados objetivos esperados del estudio, se presenta la pandemia que declara la OMS el 11 de marzo del 2020 a causa del Covid-19.

Además, se considera como limitación que el tamaño muestral empleado es reducido para las determinaciones de los biomarcadores, y esto supone una limitación a la hora de hacer una generalización de los resultados, debido a las diferentes características sociodemográficas.

Por otro lado y, partiendo de que el análisis de las muestras de pelo se realiza mediante el método ELISA, no hay un criterio que regule que el método empleado es el mejor para este análisis, ya que se encuentran controversias con los métodos de análisis en línea de SPE LC-MS/MS.

Fortalezas

Una fortaleza destacable es que, como alumna de 2º y 3º del Grado de Enfermería, tuve la oportunidad de colaborar en lo que se refiere a la toma de muestras de pelo y recogida de los cuestionarios a los pacientes; y ahora, como alumna de 4º curso, puedo realizar un TFG consistente en un estudio de investigación que se encuentra dentro del estudio “*Validación de biomarcadores de estrés crónico en saliva, lágrima y pelo, en pacientes con distrofias de la retina, fundamentalmente retinitis pigmentosa*” del que he formado parte.

También he podido ver en primera línea como se mostraban estos pacientes en la toma de las muestras y en la realización de los cuestionarios y de esta forma he entendido el estrés que puede suponer una enfermedad como es la RP.

Además, partiendo de un estudio de investigación tan extenso, permite relacionar este estudio con otros proyectos de investigación relacionados con el estudio principal.

Por último, otra fortaleza que quiero destacar es que, gracias a mi participación en este estudio, y a la gratitud que mostraban los pacientes por la cercanía del equipo, he abierto otra vertiente de mi futura profesión como es la enfermería oftalmológica.

Aplicabilidad a la práctica clínica

Si finalmente el nivel de cortisol en pelo se puede tomar como referencia del estrés crónico que sufren los pacientes con RP, se podría realizar un screening de los pacientes con mayor nivel de estrés a causa de la enfermedad y, tratarles disminuyendo su carga psicológica, lo que lógicamente incrementaría la calidad de vida de estas personas.

Además, si los niveles de cortisol se viesen aumentados en las personas afectas

de RP frente al grupo control, se podría crear un grupo de ayuda desde Atención Primaria contra el riesgo de sufrir estrés desde el momento en el que se diagnostica la RP. De esta forma, se ayudaría los pacientes a controlar mejor el estrés que sufren por el peso de la patología.

Futuras líneas de investigación

Si la concentración de cortisol en pelo se pudiese tomar como valor de referencia, la medida objetiva de estrés crónico a la que se ven sometidos los pacientes de RP se podría extrapolar a otras patologías, oftalmológicas o no, que pueden causar un grado elevado de estrés y ansiedad. De esta forma, se podría entender e investigar lo que afecta el estrés a los pacientes en distintas patologías e intentar minimizarlo con planes de cuidados, intervenciones o actividades.

CONCLUSIONES

Tras la finalización de este estudio de investigación en el que se basa mi TFG, he obtenido las siguientes conclusiones:

- Los sujetos que presentan RP se encuentran sometidos desde el momento del diagnóstico a un estrés y una ansiedad superior frente a las personas sanas.
- La mayoría de los individuos presentan un nivel elevado de ansiedad en los resultados de la escala STAI.
- Tanto en la clasificación de grado de RP "Mild-Moderate" como en la de "Severe", la mayor parte de los sujetos sugiere un nivel alto/severo de A/R.
- El hecho de presentar un rasgo leve de ansiedad se relaciona con una progresión hacia un grado severo de RP frente a un rasgo normal.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Dacarett, F. (2015). ¿Cómo Funciona El Ojo Humano? | Dr. Francisco Dacarett. [online] Dr. Francisco Dacarett. [Citado 9 Dec. 2019] Disponible en: <https://dacarett.com/como-funciona-el-ojo-humano/>
2. Fernández, E., 2007. *Retinosis Pigmentaria*. [Elche]: [Universidad Miguel Hernández de Elche].
3. López Justicia, M. and Nieto Córdoba, I., 2016. The Self-concept of Spanish Young Adults with Retinitis Pigmentosa. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, pp.100 issue: 6, page(s): 366-370.
4. Retinosis Retina Begisare. (2013). Síntomas de la Retinosis Pigmentaria | Retinosis Retina Begisare. [online] [Citado 19 nov.2019] Disponible en: <https://www.begisare.org/retinosis-pigmentaria/sintomas-de-la-retinosis-pigmentaria/>
5. Garcia-Leon, M., Peralta-Ramirez, M., Arco-Garcia, L., Romero-Gonzalez, B., Caparros-Gonzalez, R., Saez-Sanz, N., Santos-Ruiz, A., Montero-Lopez, E., Gonzalez, A. and Gonzalez-Perez, R., 2018. Hair cortisol concentrations in a Spanish sample of healthy adults. PLOS ONE, [online] 13(9), pe0204807 [Citado 18 Dec 2019]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0204807>
6. López-Justicia M, Polo Sánchez T, Fernández Jiménez C, Díaz Batanero C, Chacón López H, Chacón Medina A. Depresión y ansiedad en personas con retinosis pigmentaria, sus familiares y un grupo control. UPJ [Internet]. 25jun.2010 [Citado 15mar.2020];10(2):467-76. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revPsycho/article/view/527>
7. Fernández Arias, I., Rodríguez Ruano, B., Arderius Sánchez, E., Escolar Yagüe, A., García Vera, M. and Sanz, J., 2016. [online] Ucm.es. [Citado 3mar. 2020] Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/315-2016-10-03-posteransiedad.pdf>
8. Fonseca Pedrero, E., Paino, M., Sierra Baigrie, S. and Lemos Giráldez, S., 2011. *Propiedades psicométricas del "cuestionario de ansiedad*

- estado-rasgo" (STAI) en universitarios.* [online] [Citado 26 mar.2020]
Disponible en:
<http://www.p3-info.es/PDF/PropiedadespsicometricasdelSTAI.pdf>
9. Verrone, P. and Simi, M., 2008. *Prevalencia De Agudeza Visual Baja Y Trastornos Oftalmológicos En Niños De Seis Años De La Ciudad De Santa Fe.* Santa Fe, pp.328-333.
 10. Pinilla I., Ruiz-Moreno J.M., Cuenca N. Correlación de la tomografía de coherencia óptica con la histología retiniana. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2012 Sep [citado 2020 Mar 28] ; 87(9): 275-277. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912012000900001
 11. Castaño P., A., Fernández, V., Galano, S. and Gómez, R., 2014. Confiabilidad de la campimetría manual por confrontación para detectar defectos de campos visuales en patologías neurológicas. *Revista Chilena de neuro-psiquiatría*, [online] p.2. [Citado 28 mar] Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-92272014000200002&script=sci_arttext&tlng=e
 12. Smith, H., Chandra, A. and Zambarakji, H., 2012. *Grading Severity In Retinitis Pigmentosa Using Clinical Assessment, Visual Acuity, Perimetry And Optical Coherence Tomography.* Leytonstone, pp.237-244.
 13. González Cabrera, Y., Leyet Romero, M., Rodríguez Masó, S., Leal Hernández, B. and Rosselló Leyva, A., 2018. Consideraciones actuales sobre el uso del optotipo LogMAR en la baja visión. *Revista Cubana de Oftalmología*, [online] (4) [Citado 1 abril 2020].Disponible en:
http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/672/html_365
 14. Urrutia Breton, I. and Lima Gómez, V., 2010. Opacidad del cristalino de acuerdo al sistema LOCS III en una muestra hospitalaria mexicana. México, pp.43-49.
 15. Noppe G, Rossum EFC, Vliegenthart J, Koper JW, van den Akker EL. Elevated hair cortisol concentrations in children with adrenal insufficiency on hydrocortisone replacement therapy. Clin Endocrinol. 2014; 81: 820±825.

16. Gow, R., Thomson, S., Rieder, M., Van Uum, S. and Koren, G., 2010. An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Science International*, 196(1-3), pp.32-37.
17. Gao, W., Stalder, T., Foley, P., Rauh, M., Deng, H. and Kirschbaum, C., 2013. Quantitative analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC–APCI–MS/MS assay. *Journal of Chromatography B*, 928, pp.1-8.
18. Qiao, S., Li, X., Zilioli, S., Chen, Z., Deng, H., Pan, J. and Guo, W., 2017. Hair Measurements of Cortisol, DHEA, and DHEA to Cortisol Ratio as Biomarkers of Chronic Stress among People Living with HIV in China: Known-Group Validation. *PLOS ONE*, 12(1), p.e0169827.

ANEXOS

ANEXO I: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 15 de febrero de 2018

En la reunión del CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 15 de febrero de 2018, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

| | | |
|---------------------------|---|---|
| PI-GR-18-938 PI 17-732 | VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES DE ESTRÉS CRÓNICO EN SALIVA, LÁGRIMA Y PELO, EN PACIENTES CON DISTROFIAS DE LA RETINA, FUNDAMENTALMENTE RETINITIS PIGMENTOSA. | I.P.: SALVADOR PASTOR IDOATE EQUIPO: JOSE CARLOS PASTOR, M ^a ISABEL LÓPEZ, ANDRES EDUARDO VALISENA, ANTONIO DUEÑAS, ROSA COCO, EVA M ^a SOBAS, AMANDA VAZQUEZ, ITZIAR PINILLA, ANDRES GALVEZ, |
|---------------------------|---|---|

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto (y la Hoja de Información al Paciente/consentimiento Informado) contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez
CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es, jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



ANEXO II: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO FACULTAD DE ENFERMERÍA



Universidad de Valladolid



Reunida la Comisión de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería de Valladolid el día 3 de febrero y de nuevo por procedimiento virtual el 26 de mayo de 2020, y vista la solicitud presentada por:

DOÑA HENAR RIESGO FRAILE, estudiante de Grado de la Facultad de Enfermería

Tutora del TFG, doña Eva María Sobas Abad

Acuerda emitir informe favorable, en relación con la propuesta de Trabajo Fin de Grado que lleva por título:

-Cortisol en pelo como biomarcador de estrés crónico en pacientes con retinitis pigmentosa-

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente escrito en Valladolid, a fecha de firma electrónica.- La Presidenta de la Comisión, M^a José Cao Torija



Facultad de Enfermería. Edificio de Ciencias de la Salud. Avda. Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid.
Tfno.: 983 423000- ext.4083. Fax: 983 423284. e-mail: decanato.enf.va@uva.es

| | | | |
|--------------------------------|---|---------|---------------------|
| Código Seguro De Verificación: | PKX1NLPTCZGWRZABE1L8ATG== | Estado | Fecha y hora |
| Firmado Por | María Jose Cao Torija - Decana de la Facultad de Enfermería de Valladolid | Firmado | 30/05/2020 09:26:18 |
| Observaciones | | Página | 23/29 |
| Url De Verificación | https://sede.uva.es/validacion_documento?codigo=PKX1NLPTCZGWRZABE1L8ATG== | | |



ANEXO III: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO ÁREA DE SALUD HCUV



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuvsaludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 20 de febrero de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 20 de febrero de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

| | | |
|------------------------------|--|--|
| PI 20-1666 TFG NO HCUV | CORTISOL EN PELO COMO BIOMARCADOR DE ESTRÉS CRÓNICO EN PACIENTES CON RETINITIS PIGMENTOSA. | I.P.: EVA M ^a SOBAS ABAD EQUIPO: HENAR RIESGO FRAILE UVA/IOBA RECIBIDO: 18-02-2020 |
|------------------------------|--|--|

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



ANEXO IV: COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD



IOBA - Proyectos Investigación

Compromiso de confidencialidad. Personal sin vinculación contractual



D.ª HENAR RIESGO FRAILE con DNI 75660964, tiene la condición de personal en formación con la titulación Graduada en Enfermería en régimen de alumno en el IOBA como:

- Trabajo fin de grado Trabajo fin de máster Tesis doctoral Otros (especificar)

.....

Título del estudio

Código del estudio:

INFLUENCIA DEL ESTRÉS CRÓNICO EN LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.

Declaro que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con el artículo 50 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por el CEIC/CEM y por la dirección del Centro.
5. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable,

Además, acepta y se compromete a que, una vez concluido el trabajo objeto de autorización para manejar datos clínicos, aquel será depositado en custodia en el lugar que las Autoridades Académicas determinen, y todos aquellos datos clínicos que pudieran identificar a los pacientes objeto del estudio, sea de manera directa o indirecta, sean entregados al tutor académico correspondiente para su archivo o destrucción segura, según corresponda.

Valladolid a 29 de NOVIEMBRE de 2019.

Firma



ANEXO V: HOJA DE INFORMACIÓN ENTREGADA AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Evaluación de repetitividad de biomarcadores de estrés en pacientes con Distrofias Hereditarias de Retina, principalmente Retinosis Pigmentaria

CÓDIGO DEL PROMOTOR: PI 17-732

PROMOTOR: Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Salvador Pastor Idoate

CENTRO: Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Este-Hospital Clínico Universitario, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la lectura. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El objetivo de este estudio es analizar la repetitividad interindividual de biomarcadores de estrés crónico e inflamación, a través de muestras de saliva, lágrima y cabello.

Para ello, se formarán dos grupos, uno de pacientes de Retinosis Pigmentaria y, en general Distrofias Hereditarias de Retina (DHR), y otro de individuos sanos, en rangos de edad comparables en ambos casos. A cada sujeto se le tomará dos muestras de saliva y lágrima en un intervalo mínimo de un día entre toma y toma, y siempre a primera hora de la mañana. Se tomarán además muestras de cabello en la primera sesión. La obtención de estas muestras no supondrá ningún riesgo para el sujeto. Consiste en recoger la saliva durante cinco minutos en unos tubos específicos mediante la técnica pasiva denominada de babeo. En cada toma de saliva y de acuerdo con esta técnica, el paciente debe depositar en el tubo de forma intermitente toda la saliva que fuese acumulando durante un período de 5 minutos. Al menos una hora antes de la toma, el voluntario no debe comer, beber (excepto agua), fumar o realizar ejercicio físico intenso, ya que esto podría afectar al resultado de los análisis.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se ha demostrado que el estado anímico es un factor que afecta a la evolución de patologías orgánicas, una categoría que se aplica también a la Retinosis Pigmentaria y a otras distrofias de retina. Desde hace unos años, diversos estudios han intentado determinar la influencia del estrés en enfermos de Retinosis Pigmentaria y han tratado de establecer qué tipo de medidas de estrés pueden ser más apropiadas para este fin. Hay varios métodos que dependen de la propia percepción del sujeto para evaluar su grado de estrés, lo que puede introducir sesgos o inexactitudes. Se han propuesto biomarcadores objetivos de estrés en saliva, cuya medida es sencilla y no invasiva. Las medidas en cabello son complementarias a las de saliva ya que permiten evaluar la acumulación de biomarcadores de estrés, como el cortisol, durante periodos extensos de tiempo, para así poder estudiar el estrés crónico, que puede ser perjudicial para la salud.

Algunos de los biomarcadores de estrés más usados son el cortisol, la Inmunoglobulina A secretora y el factor soluble del Receptor II del TNF α . También se usa la melatonina para analizar el ciclo diurno, denominado ciclo circadiano, que afecta a estas sustancias en la saliva. La melatonina también permite estudiar el ciclo de sueño y la vigilia del paciente y otros ciclos que controlan el funcionamiento de la retina a nivel celular.

Ninguno de estos biomarcadores está completamente libre de limitaciones. Para poder usarlos e interpretar las medidas de forma fiable, existe la necesidad de caracterizarlos en pacientes con distrofias de retina. Al hacerlo se estará más cerca de desarrollar medidas objetivas para investigar la posible influencia del estrés en las variaciones de la capacidad visual de dichos pacientes.

En resumen, con este estudio se pretende comprobar las diferencias entre individuos y la repetitividad de las medidas en sesiones distintas de los marcadores citados anteriormente. Esto permitiría probar la validez de estos biomarcadores en la evaluación del estrés en los enfermos de distrofias hereditarias de retina.

En cumplimiento del Real Decreto 1716/2011 del 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de muestras biológicas de origen humano, le informamos de que está previsto que al finalizar el estudio se conserven las muestras biológicas en la colección de muestras del IOBA, adscrita al Instituto de Salud Carlos III (isciii.es).

Al conservarse las muestras de saliva en la colección de muestras del IOBA, dada de alta en el Instituto de Salud Carlos III, permitirá continuar la investigación y aplicar nuevas técnicas de medida, más allá del tiempo limitado que dure el presente estudio. Cada nuevo estudio que se realice con esas muestras será remitido para su evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV).

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de

diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

El paciente firmará dos copias del consentimiento de las cuales, una copia será para el participante y otra copia será para el investigador.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO VI: HOJA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Estudio BIOMARCADORES DE ESTRÉS CRÓNICO EN SALIVA, LAGRIMA Y PELO, EN PACIENTES CON DISTROFIAS DE LA RETINA, FUNDAMENTALMENTE RETINITIS PIGMENTOSA

Yo,

(nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.
- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)
- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legal, etc.)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha

Firma:

ANEXO VII: TÉCNICA Y RECOMENDACIONES PARA LA RECOGIDA DE PELO

El siguiente procedimiento debe de llevarse a cabo sólo una vez, en la segunda visita del paciente:

- El paciente deberá estar sentado.
- Se utilizarán tijeras de hierro o acero inoxidable.
- Se cortarán tres fragmentos de pelo, lo más cerca posible del cuero cabelludo, más largos de 1 cm y en la zona del vertex craneal.
- Se debe cortar lo más cerca que sea posible del cuero cabelludo.
- La longitud del cabello recogido no debe exceder una pulgada y media (3,8cm). La porción proximal (la parte más cercana a la raíz) debe retenerse y el exceso, por encima de la longitud máxima de una pulgada y media (3,8cm) debe ser descartada.
- El cabello no debe estar tratado con moldeados, tintes o decolorantes. En ese caso habría que esperar hasta el crecimiento de pelo nuevo, sin tratar.
- No debe contener geles como gomina, espuma, laca, aceites y/o mascarillas para el cabello.
- Preferiblemente, deben tomarse muestras de pelo no planchado o rizado con placas cerámicas o de aluminio aplicadas a alta temperatura.
- Para aquellos individuos expuestos ambiental y / u ocupacionalmente a contaminantes externos (soldadura, minería, etc.) se debe tener especial cuidado para limitar la exposición entre el lavado del cabello y la recolección del cabello muestreado.
- Posteriormente se guardarán cada muestra en papel de aluminio identificando zona proximal y distal (la más cercana y alejada al cuero cabelludo, respectivamente).
- Se debe anotar color, longitud, zona de recogida y tratamientos cosméticos capilares, si los hubiese.
- Se congelarán las muestras a -20°C hasta su análisis.

ANEXO VIII: ANSIEDAD STAI, CUESTIONARIO

Ansiedad/Estado

A continuación, encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la opción que indique mejor cómo **se siente usted ahora mismo**, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

Me siento calmado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento seguro: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento tenso: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Estoy contrariado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento a gusto: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento alterado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento descansado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento angustiado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento confortable: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Tengo confianza en mí mismo: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento nervioso: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Estoy desasegado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento muy atado (como oprimido): []nada, []algo, []bastante, []mucho

Estoy relajado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento satisfecho: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Estoy preocupado: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento aturdido: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Me siento alegre: []nada, []algo, []bastante, []mucho

En este momento me siento bien: []nada, []algo, []bastante, []mucho

Ansiedad-Rasgo

A continuación, encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la opción que indique mejor cómo **se siente usted en general**, en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa cómo se siente usted generalmente.

Me siento bien: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me canso rápidamente: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Siento ganas de llorar: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me gustaría ser tan feliz como otros: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Pierdo oportunidades por no decidirme rápido: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me siento descansado: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Soy una persona tranquila: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Veo que las dificultades se amontonan: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me preocupo demasiado por cosas sin importancia: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Soy feliz: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Suelo hacer las cosas demasiado seriamente: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me falta confianza en mí mismo: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me siento seguro: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

No suelo afrontar las crisis o las dificultades: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Me siento triste: [Casi nunca, [A veces, [A menudo, [Casi siempre

Estoy satisfecho: []Casi nunca, []A veces, []A menudo, []Casi siempre

Me rondan y molestan pensamientos sin importancia: []Casi nunca, []A veces, []A menudo, []Casi siempre

Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos: []Casi nunca, []A veces, []A menudo, []Casi siempre

Soy una persona estable: []Casi nunca, []A veces, []A menudo, []Casi siempre

Cuando pienso en asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado: []Casi nunca, []A veces, []A menudo, []Casi siempre