

**Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**



**Reactivación de Uveítis Anterior asociada al HLA-B27+ y su Asociación  
con Situaciones de Estrés**

presentada por

**Dolores Esther Isidora Arroyo Garza**

para obtener el grado de

**Especialista en Oftalmología**

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado de  
Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, México a 21 Octubre 2020

## DECLARACIÓN DE ACUERDO PARA USO DE OBRA

Por medio del presente escrito, Dolores Esther Isidora Arroyo Garza (en lo sucesivo EL AUTOR) hace constar que es titular intelectual de la obra titulada “Reactivación de Uveítis Anterior asociada al HLA-B27+ y su Asociación con Situaciones de Estrés” (en lo sucesivo LA OBRA), en virtud de lo cual autoriza al Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (en lo sucesivo el ITESM) para que efectúe resguardo mediante copia digital o impresa para asegurar su conservación, preservación, accesibilidad, disponibilidad, visibilidad, divulgación, distribución, transmisión, reproducción y/o comunicación pública con fines académicos o propios al objeto de la institución y sin fines de lucro como parte del Repositorio Institucional del ITESM.

EL AUTOR reconoce que ha desarrollado LA OBRA en su totalidad de forma íntegra y consistente cuidando los derechos de autor y de atribución, reconociendo el trabajo intelectual de terceros. Esto incluye haber dado crédito a las contribuciones intelectuales de terceros que hayan participado como coautores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.

De igual manera, EL AUTOR declara haber dado reconocimiento y crédito de autoría a cualquier parte de LA OBRA que haya sido previamente sometida, para obtener un grado académico, titulación y/o certificación en ésta o cualquier otra universidad. Incluyendo la debida atribución a través de cita y/o referencia bibliográfica en LA OBRA a conceptos, escritos, imágenes y cualquier representación intelectual al consultar publicaciones académicas, científicas, culturales o artísticas de otros autores, así como la fuente de su obtención.

EL AUTOR establece su deseo de conceder esta autorización de forma voluntaria y gratuita, y que de acuerdo a lo señalado en la Ley Federal del Derecho de Autor y la Ley de Propiedad Industrial, el ITESM se compromete a respetar en todo momento la autoría y a otorgar el crédito correspondiente en todas las actividades mencionadas anteriormente de LA OBRA.

De la misma manera, EL AUTOR manifiesta que el contenido académico, literario, la edición y en general cualquier parte LA OBRA presentada es de su entera responsabilidad, por lo que deslinda al ITESM por cualquier violación a los derechos de autor y/o propiedad intelectual o cualquier responsabilidad relacionada con LA OBRA frente a terceros.

---

Nombre y firma autógrafa de EL AUTOR

LA OBRA se comparte por medio de una licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND 2.5 MX) del tipo Atribución-NoComercial-SinDerivadas 2.5 México, para conocer a detalle los usos permitidos consulte el sitio web en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/mx>



## **Dedicatoria**

A mis padres por su ejemplo y apoyo incondicional. Por estar siempre presentes y brindarme lo mejor en todo.

## **Agradecimientos**

A mis mentores a lo largo de mi residencia.

A mis profesores de quien aprendí durante mi formación.

A mis pacientes a quienes dedico mi vocación.

## **Tabla de Contenidos:**

- 1.0 Portada
- 2.0 Hoja de Firmas
- 3.0 Dedicatoria
- 4.0 Agradecimientos
- 5.0 Resumen
- 6.0 Planteamiento del Problema
  - 6.1 Antecedentes
  - 6.2 Planteamiento del Problema
  - 6.3 Objetivos de Investigación
  - 6.4 Justificación
  - 6.5 Alcance de Investigación
- 7.0 Marco Teórico
- 8.0 Metodología
  - 8.1 Pacientes y Métodos
  - 8.2 Análisis Estadístico
- 9.0 Resultados
- 10.0 Análisis y Discusión
- 11.0 Capítulo 6: Conclusiones
- 12.0 Bibliografía
- 13.0 Apéndice
- 14.0 Curriculum Vitae Autor

## **Resumen (150 – 250 palabras):**

La uveítis es una condición inflamatoria del globo ocular que puede asociarse a enfermedades autoinmunes, algunas de las cuales se han relacionado a situaciones de estrés psicológico y fisiológico. Hasta ahora no se ha identificado una causa directa entre uveítis y estrés. Existen pocos estudios que analizan esta relación, y no han sido del todo concluyentes. En México, no se cuenta con algún reporte al respecto. Se realizó una evaluación prospectiva, no intervencionista en pacientes con uveítis anterior asociada al HLA-B27 en un centro oftalmológico de tercer nivel en el noreste de México. Mediante escalas validadas para la medición de estrés, comparamos el nivel de éste con el inicio o recurrencia de un ataque agudo de uveítis, versus el grupo control compuesto de los mismos pacientes durante la fase inactiva de la enfermedad. Encontramos que existe una asociación entre un episodio de uveítis anterior en pacientes HLA-B27+ y un mayor nivel de estrés en comparación a periodos de inactividad. La información obtenida en este estudio nos ayuda a establecer la relación que existe entre el nivel de estrés y la activación de la uveítis. Asimismo la importancia del seguimiento de estos pacientes multidisciplinariamente, al ser esta una enfermedad recurrente y crónica que afecta a otros sistemas corporales. En pacientes HLA-B27+ con uveítis anterior aguda se observó un nivel de estrés moderado-alto en dos escalas (PSS y HRSI). Se identificó un alto riesgo de presentar aflicción psicológica en un ataque agudo mediante la escala GHQ-28, y no así en pacientes controles.

# Capítulo 1: Planteamiento del Problema

## 1.1– Antecedentes:

Muchos pacientes que padecen uveítis aguda anterior han reportado de manera anecdótica, que previo al ataque inflamatorio intraocular, se enfrentaron previamente a eventos estresantes en su vida cotidiana. El problema es que sólo existen algunos estudios de investigación que analizan la posible asociación entre el estrés psicológico y la uveítis anterior aguda recurrente, y a la vez, éstos resultan contradictorios al considerar que la uveítis aguda por sí sola, es una experiencia estresante en estos pacientes.(1)

La uveítis anterior aguda es una causa significativa de pérdida visual y de ceguera. La forma más común de uveítis en el mundo Occidental es la anterior, aguda, no granulomatosa y unilateral recurrente (2,3). Las uveítis anteriores representan el 51.5% de las uveítis en general. De éstas, las asociadas al haplotipo HLA-B27 son responsables del 21.6% de los casos (4). En México existe un sólo estudio que describe la prevalencia del alelo HLA-B27 en pacientes con uveítis anterior aguda, y el hallazgo fue de una prevalencia del 26.7%, siendo recurrente en el 50% de ellos (5). La positividad para este antígeno del complejo de histocompatibilidad mayor clase-I (MHC-I) es considerado en sí, un factor de riesgo para presentar la enfermedad, más no se ha descrito aún el mecanismo exacto mediante el cuál estos individuos presentan mayor susceptibilidad para desarrollar uveítis, espondiloartropatías seronegativas y enfermedad inflamatoria intestinal (6).

Todas estas grandes incógnitas en la patogénesis de las uveítis en pacientes positivos para el alelo HLA-B27 dejan grandes vacíos clínicos, y los cuestionamientos y raciocinios clínicos nos

orientan a pensar que definitivamente otros factores ambientales influyen en la evolución natural de la enfermedad; factores que aún han de ser descritos.

Históricamente R. Ebringer fue quien primeramente trató de asociar los patrones de presentación de las uveítis asociadas al HLA-B27 con fenómenos externos, postulando que el clima y las variaciones estacionales eran responsables de las recurrencias (7). Mullholland describió en el 2001, observaciones similares (8). Carrim et al. concluyeron que utilizando el GHQ (General Health Questionnaire o Cuestionario de Salud General), se encuentra una significancia en los niveles de estrés de estos pacientes comparando contra controles (9). Natkunarajah et al. identificaron factores de riesgo para ataques recurrentes de uveítis anterior aguda, y el único factor predictor estadísticamente significativo fue la presencia de una recurrencia previa ( $p = 0.008$ ) (10). En el 2010, Maca et al. evaluaron pacientes con uveítis anterior asociada al HLAB-27, y midieron a través de cuestionarios validados y estandarizados la gravedad de la depresión en estos pacientes, utilizando el Cuestionario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI) y asimismo la habilidad para afrontar la enfermedad mediante el Cuestionario de Freiburg (Freiburg Questionnaire on Coping with Illness) y el Cuestionario de Afrontamiento del Estrés (Stress Coping Inventory, SCI). Observando más síntomas depresivos en los individuos afectados versus controles. Así mismo, el 57.8% de los pacientes consideraban como factor desencadenante de la recaída al estrés o aflicción psicológica, y concluyeron ofrecer en este tipo de pacientes, alguna terapia de comportamiento para el manejo del estrés en su enfermedad (11).

Todos estos estudios sugieren que existen mecanismos externos que contribuyen a la activación de un cuadro agudo de uveítis en pacientes HLA-B27 positivos, entre ellas el estrés emocional. Son pocos los estudios reportados hasta ahora, y éstos se han realizado en poblaciones extranjeras utilizando diferentes escalas para la medición del estrés (7-11).



## **1.2 - Planteamiento del Problema:**

No existe en nuestra población un estudio que analice si verdaderamente existe una asociación potencial entre la percepción del estrés y los ataques recurrentes de uveítis anterior aguda en pacientes positivos para el haplotipo HLA-B27. El probar que existe dicha asociación, nos permitirá ayudar a entender mejor los mecanismos patogénicos que detonan un ataque recurrente de inflamación intraocular y sobretodo, a intentar evitar fenómenos desencadenantes en la vida diaria de los pacientes afectados por esta frecuente forma de uveítis.

Existen grandes interrogantes sobre los mecanismos involucrados en la activación de la uveítis aguda asociada al alelo HLA-B27, y se ha propuesto que los cambios climáticos y el estrés juegan un papel importante. Pero no existen estudios concluyentes, sino solo suposiciones anecdóticas. El definir dicha relación en pacientes hispanos que padecen de esta enfermedad, nos permitiría generar un aporte al conocimiento científico muy valioso, para proseguir con el razonamiento de qué factores bioquímicos, neurogénicos, hormonales o inmunológicos relacionados al estrés, serían los responsables de iniciar un desbalance homeostático, que a la postre, produce un evento recurrente de inflamación intraocular, el cual representa la causa principal de complicaciones oculares como la catarata y el glaucoma secundarios o el edema macular que ocasionan pérdida visual significativa en estos pacientes.

### **1.3- Objetivos de Investigación:**

#### **1.3.1 Objetivo Principal**

- Determinar si existe alguna posible asociación entre la aparición de ataques de uveítis anterior aguda asociada al HLA-B27 y el nivel de estrés previo inmediato del paciente, analizado mediante escalas validadas para su medición.

#### **1.3.2 Objetivos Secundarios**

- Comparar los niveles de estrés emocional auto-percibido en pacientes HLA-B27 positivos, durante la aparición de uveítis anterior aguda y durante periodos de inactividad del cuadro inflamatorio intraocular.

## **1.4 - Justificación:**

El conocer el nivel y tipo de estrés en pacientes mexicanos que presentan cuadros de uveítis aguda, la cual es una enfermedad crónica y recurrente en pacientes portadores del haplotipo HLA-B27, resulta de suma importancia en el seguimiento a largo plazo del paciente con estas características. Demostrar la relación en pacientes hispanos, la cual no ha sido concluyente en estudios previos y que aún no se ha descrito ampliamente, proporcionará datos relevantes para el mejor entendimiento de los mecanismos patogénicos que son detonantes de un ataque recurrente inflamatorio intraocular y para estudios posteriores en la comunidad científica. Y así prestar la debida atención a una problemática tangible en la actualidad, que es el estrés y el cual puede repercutir en la vida de estos pacientes.

Si se comprueba objetivamente dicha asociación, se pudiera justificar la realización de estudios clínicos en un futuro para investigar los factores de riesgo que provocan el desencadenamiento de ataques recurrentes de uveítis anterior aguda asociada al haplotipo HLA-B27. Si el estrés es un factor desencadenante, resultaría lógico realizar mediciones con diversos mediadores químicos proinflamatorios liberados en el torrente sanguíneo bajo situaciones de estrés (como el cortisol, catecolaminas, interleucinas, etc. Los cuales pudieran tener influencia en la aparición de dichos ataques inflamatorios recurrentes. Además, se podrían abrir nuevas líneas de investigación que no sólo midan la auto percepción de los niveles de estrés, sino los hallazgos orgánicos provocados por dicho estrés. Inclusive proponer un manejo multidisciplinario, el cual incluya la orientación para el manejo del estrés en el paciente susceptible.

## **1.5 Alcance de la Investigación:**

El número de los pacientes incluidos dependerá de la cantidad de pacientes que presenten ataques agudos y recurrentes de uveítis anterior y que sean portadores del alelo HLA-B27 durante el tiempo estipulado del estudio.

Al ser un estudio prospectivo y observacional, el número de pacientes o episodios de uveítis aguda resulta una limitante. Al ser prospectivo, nos encontramos con la limitante del tiempo, ya que el número de pacientes y episodios dependía de si estos presentan un cuadro agudo de uveítis. Por cuestiones de la pandemia COVID-19, se modificó el seguimiento a través de llamadas telefónicas por parte del investigador hacia los pacientes, preguntando sobre su estado actual. Asimismo, se enviaron los cuestionarios para la medición de estrés por vía correo electrónico y Whatsapp, y también mediante encuesta telefónica. Una limitante fue el que los pacientes no contestaran la llamada telefónica o correo electrónico. Se incluyó un grupo control de estos mismos pacientes con diagnóstico previo de uveítis anterior HLA-B27 pero durante periodos de inactividad de la enfermedad y se les aplicaron los mismos cuestionarios. Se comparó el nivel de estrés entre los diferentes grupos, es decir en fase de actividad y en fase inactiva de la misma. La muestra estudiada es pequeña por lo que se sugiere incrementarla

Siendo un estudio descriptivo y comparativo, en el cual se compara el nivel de estrés medido en tres diferentes escalas con la activación de uveítis anterior, aporta información para estudios futuros donde se incluyan un mayor número de episodios.

Los cuestionarios son llenados manualmente durante la consulta. Existe la opción del envío de formularios vía correo electrónico, pero se observó en el presente estudio que la mayoría de los

pacientes no respondieron los formularios electrónicos. Se obtuvo mejor respuesta al contactarlos mediante Whatsapp y aplicarles los cuestionarios en línea. Aunque a veces resulta más factible que llenen los cuestionarios mientras esperan en la consulta. A pesar de esto, se pueden continuar enviando por vía electrónica y de forma estandarizada cada tercer mes para contar mayor tiempo de seguimiento. Si se detecta un nivel de estrés moderado-alto durante su seguimiento estrecho, se podría sugerir al paciente que acuda con el oftalmólogo a revisión y brindar la opción de acudir a terapia para el manejo del estrés.

## Capítulo 2: Marco Teórico

El tracto uveal consiste de las estructuras vasculares y pigmentadas del globo ocular, e incluye el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La uveítis se define de manera general como la inflamación, no solo del tracto uveal, sino de cualquiera de los tejidos intraoculares, como la retina, el nervio óptico y el cristalino (12). El estudio de las uveítis es complicado por las múltiples causas de reacción inflamatoria intraocular.

Existen múltiples sistemas de clasificar la uveítis. Según su anatomía (sitio donde inicia el proceso inflamatorio), es decir la parte de la úvea involucrada, su curso clínico (agudo, crónico o recurrente), su etiología (infecciosa o no infecciosa), su histología (granulomatosa o no granulomatosa) y su lateralidad (unilateral y bilateral) (13). En el 2005 para estandarizar la terminología, se desarrolló un sistema de clasificación anatómica la cual se conoce como The SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group y se utiliza mundialmente (14). Divide la uveítis en 4 grupos: anterior, intermedia, posterior y panuveítis. Asimismo se definieron descriptores basados en el inicio, duración, y curso de la uveítis (14).

La uveítis crónica puede ser granulomatosa o no granulomatosa. La inflamación no granulomatosa típicamente tiene infiltrados linfocíticos y de células plasmáticas, así como precipitados retroqueráticos endoteliales finos, en cambio la granulomatosa incluye células gigantes y epiteloideas, precipitados retroqueráticos endoteliales medianos y grandes y nódulos del Koeppel y Busacca en el iris (15,16). La uveítis asociada al haplotipo HLA-B27, se caracteriza por ser aguda y recurrente, anterior, no granulomatosa y unilateral alternante (17).

Los síntomas de la uveítis dependen de la parte del tejido uveal afectado, el tiempo de inicio (agudo o insidioso), la duración de la enfermedad (limitada o persistente) y del curso clínico. La uveítis anterior aguda o iridociclítis, se caracteriza por dolor, fotofobia, ojo rojo y visión borrosa (18,19). A diferencia de la uveítis crónica en pacientes con artritis idiopática juvenil que puede no asociarse a ningún síntoma. La uveítis intermedia produce síntomas como miodesopsias o visión borrosa (20). Por otra parte, la uveítis posterior puede presentarse como disminución indolora en la agudeza visual, miodesopsias, fotopsias, metamorfopsia, escotomas o nictalopía (17,21).

Existen una serie de mediadores químicos en la etapa aguda de la inflamación, entre ellos, serotonina, complemento y plasmina. En la segunda fase de la respuesta aguda se ven involucrados los leucotrienos, quininas y prostaglandinas (22). Sin embargo, el linfocito es la célula inflamatoria que predomina en la uveítis. Estos mediadores resultan en dilatación vascular (inyección ciliar), aumento en la permeabilidad vascular (“flare o Tyndall” en humor acuoso) y quimiotáxis de células inflamatorias intraoculares (reacción celular en acuoso y vítreo) (15).

Algunos signos de uveítis en el segmento anterior del ojo son: precipitados retroqueráticos endoteliales, células inflamatorias, “flare”, fibrina, hipopión, sinequias del iris, entre otras. La celularidad en la cámara anterior puede clasificarse en grados según la intensidad de reacción celular. Se basa en el número de células que se observan en un haz de luz del biomicroscopio de 1mm x 1mm a un ángulo de 45°-60°. Abarca diferentes grados y cada grado corresponde a un número determinado de células presentes. Grado 0 (<1 célula), 0.5+ (1-5 células), 1+ (6-15 células), 2+ (16-25 células), 3+ (26-50 células), 4+ (>50 células) (14). Se utiliza una escala similar para medir la inflamación celular en la cavidad vítrea (14). En cambio, en el segmento posterior se incluyen datos de daño más profundo a nivel retiniano, coroideo o del nervio óptico (21).

La uveítis se asocia de manera frecuente con enfermedades autoinmune sistémicas. Se ha demostrado ampliamente la asociación que existe entre las enfermedades autoinmunes y el papel que juega el estrés psicológico y los mecanismos de estrés fisiológicos como factores desencadenantes de desregulación inmunológica (23,24). Particularmente la uveítis anterior aguda asociada al haplotipo HLA-B27, la cual tiene un claro componente autoinmune, podría estar asociada a situaciones de estrés durante los ataques recurrentes de inflamación intraocular (11).

Las uveítis anteriores representan el 51.5% de las uveítis en general, de éstas, las asociadas al haplotipo HLA-B27 son responsables del 21.6% de los casos (4). En México la prevalencia del alelo HLA-B27 en uveítis anteriores agudas, es del 26.7%, y el 50% de ellos tuvieron recurrencias (5). Ésta se caracteriza por ser unilateral, alternante, recurrente y crónica. La uveítis HLA-B27 positiva se presenta usualmente como una iridociclitis con síntomas de dolor ocular y fotofobia. Pero en algunos casos pueden desarrollar uveítis posterior, con datos de vitreítis (inflamación en humor vítreo), edema macular quístico, papilitis y/o vasculitis retiniana (panuveítis) (3).

La presencia del haplotipo HLA-B27 en uveítis anteriores se ha visto asociado a espondiloartropatías seronegativas, es decir que son negativas para el factor reumatoide. Asimismo a enfermedades sistémicas intestinales como colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y Crohn (3). Dentro de las espondiloartropatía seronegativas asociados se encuentran la espondiloartropatía indeterminada, la cual es más común en mujeres (4:1), la espondilitis anquilosante, la cual es más común en hombres (3:1), la artritis psoriática, la cual se presenta en una relación semejante en hombres y mujeres (3).



La prevalencia del alelo HLA-B27 en la población Caucásica estadounidense es del 8%, el riesgo de presentar un espondiloartropatía seronegativa es del 1 a 2%, y sólo el 20% de aquellos infectados con enterobacterias artríticas desarrollarán una artropatía reactiva. Sólo una cuarta parte de los pacientes con espondilitis anquilosante, del 2 a 12 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y casi todos los pacientes con artritis reactiva (antes, síndrome de Reiter) desarrollarán uveítis anterior (6). Debido a que la prevalencia del alelo HLA-B27 es mucho mayor que el riesgo acumulativo de presentar uveítis, es claro que se necesitan factores adicionales que desencadenen las manifestaciones oftalmológicas (25).

La asociación de infecciones con enterobacterias Gram negativas y Chlamydia con la inflamación ha sido reconocida por mucho tiempo. Los mecanismos involucrados parecen deberse a un mimetismo molecular entre las regiones homólogas del receptor HLA-B27 (motif) y los receptores bacterianos (26). Existen varias teorías más acerca del papel que juega el alelo HLA-B27 en la patogénesis de las reacciones uveícticas. Además del ya mencionado modelo de mimetismo molecular, existe la teoría de que el haplotipo HLA-B27 es un antígeno presentador o un antígeno propio reconocido en estos individuos (3). Todas estas grandes incógnitas en la patogénesis de las uveítis en pacientes positivos para el HLA-B27 dejan grandes vacíos clínicos, y los cuestionamientos y raciocinios clínicos nos orientan a pensar que definitivamente otros factores ambientales influyen en la evolución natural de la enfermedad; factores que aún han de ser descritos.

El estrés puede definirse como una serie de eventos en el entorno de un individuo, ya sean reales o percibidos, los cuales perturban el balance psicológico y fisiológico del mismo. El estrés se divide en agudo y crónico en base a la duración de este. El estrés crónico juega un papel importante en el deterioro de la salud (27).

El estrés emocional o psicológico, resulta en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y del eje simpático-adreno-medular (SAM), lo cual conlleva a la producción de las hormonas de estrés, afectando al sistema endócrino de múltiples maneras, una de las cuales es la elevación del cortisol sérico mediante el aumento en la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Aún es desconocida la razón por la que se requiere un aumento en la concentración de los glucocorticoides para resistir el estrés. Se sabe que los glucocorticoides se requieren para que las catecolaminas puedan ejercer la acción completa en la movilización de los ácidos grasos de cadena larga, fuente importante de energía en casos de emergencia. Las vías nerviosas aferentes provenientes de muchas partes del cerebro, convergen en los núcleos paraventriculares. Las fibras provenientes de los núcleos amigdalinos median las respuestas a los estresantes emocionales, con lo que el miedo, la depresión, la ansiedad y la aprensión, producen incrementos notables de la ACTH (28,29) Se sugiere que el estrés crónico y las hormonas relacionadas al estrés, provocan decaimiento en el sistema inmune humano (30).

Se ha postulado por R. Ebringer, que el clima y las variaciones estacionales eran responsables de las recurrencias de la uveítis anterior. Siendo el primero en asociar los patrones de presentación de las uveítis HLA-B27 con fenómenos externos. Describió su teoría, con significancia estadística, que las uveítis en Inglaterra son más comunes durante los meses de Agosto a Diciembre (7). Aunque nunca se reprodujo este estudio. Mullholland en el 2001 (8) describió observaciones similares a las de Ebringer, reportó que pacientes con niveles altos de estrés presentaban recurrencias de uveítis en asociación al HLA-B27 sin embargo, en su estudio, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Carrim et al. (9) atribuyen esto al instrumento de medición utilizado, y ellos concluyen que utilizando el GHQ (General Health Questionnaire o Cuestionario de Salud General), sí se encontró una significancia en los niveles de estrés de estos pacientes comparando contra controles.

Natkunarajah et al. hicieron un intento para identificar factores de riesgo para recaídas en uveítis anterior aguda, analizando múltiples datos como género, edad, y enfermedades concomitantes, y el único factor predictor estadísticamente significativo fue la presencia de una recaída previa (p 0.008) (10).

Por otra parte, Maca et al. Evaluaron midieron la gravedad de la depresión en pacientes con uveítis anterior asociada al HLAB-27, a través de tres cuestionarios (cuestionario de Beck, cuestionario de Freiburg y el SCI). Observaron que los pacientes con uveítis versus controles mostraban más síntomas depresivos y que más de la mitad de los pacientes (el 57.8%) consideraban como factor desencadenante de su recaída al estrés o aflicción psicológica. Concluyeron que se podría ofrecer en este tipo de pacientes alguna terapia de comportamiento para el manejo del estrés (11).

Existen una serie de escalas o cuestionarios para la medición del estrés. Hablando un poco sobre ellos, el ya utilizado por Carrim et al, el Cuestionario General de Salud (GHQ de Goldberg, 1972) ha sido ampliamente utilizado en diferentes estudios: en pacientes con fibromialgia (31), pacientes con dependencia a opiáceos (32), en población mexicana de manera global (33), en embarazadas (34), entre otros. Este se compone de cuatro sub-escalas: síntomas somáticos, ansiedad e insomnio, disfunción social y depresión grave. Según la literatura, es rápido y fácil de aplicar, y nos permite detectar trastornos psíquicos no psicóticos en la población general (11).

Por otra parte, una de las herramientas utilizadas por Mullholland et al. fue la Escala de Estrés de Holmes y Rahe (HRSI de Holmes y Rahe, 1967). Esta fue creada por los psicólogos Thomas Holmes y Richard Rahe, la cual consta de una serie de 43 eventos estresantes. El objetivo era determinar si los eventos estresantes estaban relacionados con el desarrollo de enfermedades. Cada evento tiene un valor, y concluyeron que definitivamente sí existía una correlación entre la enfermedad y los eventos

traumáticos o estresantes. Por lo que desde entonces, se ha utilizado para medir el nivel de estrés y predecir posibles problemas de salud (35).

Dado que el estrés puede ser real o percibido, y perturbar el balance en el individuo tanto psicológico como fisiológico, una de las escalas más empleadas para medir el estrés auto-percibido es la Escala de Estrés Percibido de Cohen et al. (1983) (36). Este cuestionario proporciona un nivel global de estrés percibido en el último mes, sin preguntar por eventos en específico. Sus propiedades psicométricas se han estudiado con muestras de diferentes países (36). Según Cohen, “el estrés percibido puede ser visto como una variable de resultado que mide el nivel de estrés experimentado en función de eventos estresores, procesos de afrontamiento, factores de personalidad, etc.” Y en el 2006, Remor et al. plantea que el nivel de estrés percibido correspondería al grado en el que una persona considera que su vida es impredecible, incontrolable o agotadora (37).

Pensamos que el estrés emocional podría jugar un papel importante, mediante el mecanismo de desregulación del sistema inmune, que al reactivarse posterior a eventos estresantes, desencadena la reacción inflamatoria intraocular, o la producción de mediadores proinflamatorios derivados del estrés, sobre-regulan la respuesta inmune, desencadenando un ataque de uveítis. Se busca determinar si existe dicha potencial relación en la población mexicana y comprobar si resulta significativa.

## Capítulo 3: Metodología

### 3.1 – Pacientes y Métodos:

Después de obtener aprobación de este estudio por los comités de ética e investigación (CEIC) de nuestra institución, se realizó un análisis prospectivo de todos los pacientes con diagnóstico clínico de uveítis anterior con positividad del HLA-B27. Fue realizado en el Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, TecSalud, en Monterrey, México a partir de abril 2019 hasta octubre 2020. El estudio se llevó a cabo cumpliendo con los principios de ética e investigación en seres humanos incluidos en la Declaración de Helsinki. Para participar voluntariamente en el estudio, todos los pacientes requirieron haber leído y firmado el aviso de privacidad de la institución participante (**ver Apéndice 1**) que protege sus datos personales y sensibles y que consiente en el uso de los datos del expediente clínico para ser compartido con otros médicos especialistas y con fines de investigación. Además, todos los participantes leyeron, consintieron y firmaron un consentimiento informado de participación en el estudio, revisado y aprobado por el CEIC de la **institución (ver Apéndice 2)**.

El diagnóstico de uveítis anterior se basó en los hallazgos clínicos conocidos de esta enfermedad como células inflamatorias en la cámara anterior, exudación protéica, Tyndall o “flare” en la cámara anterior, sinequias anteriores o posteriores del iris, precipitados retroqueráticos endoteliales pequeños e inyección ciliar en forma unilateral. Así como los síntomas clásicos de presentación abrupta como: ojo rojo, dolor ocular, fotofobia, visión borrosa, lagrimeo, flotadores. Se solicitó la determinación del haplotipo HLA-B27 por análisis de citometría de flujo (FACS) o por medio de secuencia genética empleando la reacción en cadena de polimerasas (PCR) en la sangre dichos pacientes. Se incluyeron datos demográficos como el sexo, edad, condición socioeconómica, estado

civil y ocupación. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad mayor a 18 años, pacientes con cuadro de uveítis anterior aguda en presencia del marcador HLA-B27, y pacientes que accedieron a participar y firmaron el aviso de privacidad y el consentimiento informado del estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con algún procedimiento quirúrgico intraocular previo al cuadro de uveítis, pacientes no portadores del alelo HLA-B27 y pacientes que no aceptaron participar voluntariamente en el estudio.

El grupo control fue formado por los mismos pacientes con historia de uveítis anterior aguda y portadores del alelo HLA-B27 que se encontraban dentro de un período de inactividad inflamatoria al momento de aplicarles los tres cuestionarios de estudio.

Se definió uveítis (inflamación del tracto uveal) anterior como la presencia de células inflamatorias y exudación proteica (Tyndall o flare) en la cámara anterior, además de la presencia de síntomas asociados en forma aguda. Se clasificó la actividad de la uveítis según su reacción inflamatoria celular (0-4+) utilizando la escala de SUN (14).

Una vez terminada su valoración oftalmológica, en la parte prospectiva del estudio, se les aplicó a los pacientes los tres cuestionarios validados para medición de estrés (los cuales se describirán más adelante) por el mismo investigador. Los cuestionarios impresos fueron llenados a mano por el paciente de manera confidencial en un tiempo aproximado de 10-15 minutos en presencia del investigador de manera indirecta como apoyo sobre dudas relacionadas con los mismos. Una vez terminado el llenado, los documentos fueron resguardados confidencialmente. También se obtuvo el llenado de cuestionarios vía electrónica. Se realizó un seguimiento de los pacientes posterior al cuadro de uveítis por vía telefónica y por correo electrónico. Durante la fase inactiva de la enfermedad (los pacientes controles),

contestaron los cuestionarios de forma manual o a través de vía electrónica (al mes y tres meses de inactividad).

Se obtuvo un puntaje por cada cuestionario (**ver apéndices 3, 4, 5**) los cuales incluyen el General Health Questionnaire (GHQ-28, Cuestionario de Salud General, traducido del idioma inglés y validado al español (38) (**apéndice 3**), el Holmes Rahe Stress Inventory (HRSI, Escala de Estrés de Holmes y Rahe: 43 acontecimientos estresantes, traducido del idioma inglés y validado al español (23) (**apéndice 4**) y el Perceived Stress Scale (PSS, Escala de Estrés Percibido, traducido del idioma inglés y validado al español (37) (**apéndice 5**). Estos instrumentos validados sirven para monitorizar niveles de estrés en diferentes áreas de la vida, logrando clasificar el nivel de estrés auto-percibido por el paciente y observar si existe riesgo de aflicción psicológica. Se compararon los resultados entre las diferentes escalas y a su vez éstas con la activación de la uveítis anterior. Los datos recolectados fueron capturados en una tabla de EXCEL (Microsoft Excel, versión 2013, 2020, Monterrey, México).

A continuación, se describe en qué consiste cada cuestionario aplicado:

- **Cuestionario de Salud General de 28 ítems (GHQ28).** (Apéndice3).

El GHQ de Goldberg y Williams, es un cuestionario de escrutinio autoaplicado que fue diseñado para detectar trastornos psíquicos y no psicóticos en la población general. Valora la salud general, salud mental y el bienestar personal. Inicialmente los autores propusieron una versión que constaba de 60 cuestiones, pero después se desarrollaron versiones más cortas (30, 28, 20 y 12 cuestiones). Se ha utilizado en estudios de pacientes con fibromialgia (Vallejo et al, 2014) (31) , en cuidadores de pacientes con cáncer (Vázquez et al, 2017 ) (39), en pacientes con dependencia a opiáceos (Moreno, 2010) (32), entre otros, y en la población mexicana como método de tamizaje del bienestar o malestar psicológico (Cámara, 2016) (33).

Está compuesto por cuatro sub-escalas que miden:

- a) síntomas somáticos de origen psicológico (cuestiones 1 al 7);
- b) ansiedad (cuestiones 8 al 14);
- c) disfunción social (cuestiones 15 al 21); y,
- d) depresión (cuestiones 22 al 28).

Las 28 cuestiones son evaluados con un formato de respuesta con puntuaciones comprendidas entre 0 (mejor que lo habitual) hasta 3 (mucho peor que lo habitual). El sistema de puntuación consiste en otorgar valores de '0' y '1' a las categorías de respuesta siguiendo la secuencia '0,0,1,1'. En la versión adaptada al español por Lobo et al. (1986) (38), se recomienda un punto de corte según la Organización Mundial de la Salud de 5/6 para la puntuación total de la escala (36). Por encima de este punto de corte estaríamos ante un probable caso psiquiátrico o de aflicción psicológica.

La puntuación del cuestionario se realizará de la siguiente forma:

- o 0 puntos para las columnas 1 y 2
- o 1 punto para las columnas 3 y 4

Se obtiene una suma total. En el manual del GHQ de Goldberg (1978) se considera como punto de corte, un valor mayor a 4 y se ha correlacionado en estudios previos como sugerente de aflicción psicológica probable, como por ejemplo: ansiedad, depresión, hipocondriasis, dificultad para socializar (40).

- **Escala de Estrés de Holmes y Rahe: 43 acontecimientos estresantes (HRSI).**

(Apéndice 4).



La Escala de Estrés de Holmes y Rahe, es una herramienta para medir el nivel de estrés y a su vez predice posibles problemas de salud. Este cuestionario consta de una lista de 43 cuestiones, cada una de ellas corresponde a un hecho estresante y al frente de cada evento hay un número. Este número indica el grado en qué dicho evento puede afectar a una persona de acuerdo con los estudios que estos investigadores llevaron a cabo en 1967. En esta escala, entre más alto es el número, existe más probabilidad de impactar la salud de la persona. Por lo contrario, si el número es bajo, la incidencia es baja.

La puntuación del cuestionario HRSI se realizará sumando el total de los eventos seleccionados. Son 43 acontecimientos y cada uno tiene un valor distinto. Según el puntaje obtenido como la sumatoria de los eventos marcados por el sujeto, se clasificará en riesgo para la salud como riesgo de estrés leve ( $\leq 150$ ), moderado (150-299) y alto ( $>300$ ).

- **La Escala de Estrés Percibido (PSS).** (Apéndice 5).

La Escala de Estrés Percibido de Cohen et al. (1983) es una de las más empleadas para medir el estrés autopercebido. Sus propiedades psicométricas se han estudiado con muestras de diferentes países (36).

Este cuestionario nos proporciona un nivel global de estrés percibido de las personas, sin preguntar por eventos en específico que pudieran desencadenar esta respuesta de estrés. Esta escala consta de 14 cuestiones, y evalúa en qué medida la persona percibe como estresantes diversos factores de su vida diaria. También, se les cuestiona en qué grado las personas creen que ejercen control sobre las situaciones inesperadas o estresantes de su vida en el último mes (37).

Tiene un formato de respuesta de una escala de cinco puntos (0=nunca, 1=casi nunca, 2=de vez en cuando, 3=a menudo, 4=muy a menudo). La puntuación se obtiene invirtiendo las puntuaciones de las cuestiones 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 (en el sentido siguiente: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 y 4=0) y sumando entonces las 14 cuestiones. Según el puntaje el riesgo se clasifica en leve ( puntaje 0-13), moderado (puntaje 14-26) y alto (puntaje 27-40).

Se analizó la edad, sexo y etnia de los pacientes con cuadro agudo de uveítis HLA-B27 positiva. Además se realizó un análisis descriptivo del mes de presentación de cada episodio. Se incluyeron características clínicas como el tipo de espondiloartropatía seronegativa que presentaban los pacientes.

### **3.2 - Análisis estadístico:**

El tamaño de la muestra fue realizado a conveniencia. Se realizó estadística descriptiva para caracterizar a la población, se usaron media y desviaciones estándar para variables continuas una vez que se comprobó su normalidad con el uso de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el número de episodios activos de uveítis (recurrencias inflamatorias) y el porcentaje para describir las variables categóricas. Se realizó análisis descriptivo de las variables y datos demográficos.

Posteriormente se analizaron los resultados de los cuestionarios según el puntaje obtenido durante la fase de actividad de la enfermedad. Durante el seguimiento de los pacientes, algunos presentaron varias reactivaciones inflamatorias (eventos) y en cada una de ellas se obtuvieron nuevos cuestionarios. Según la puntuación obtenida en las escalas de estrés de los cuestionarios HRSI y PSS, éste se caracterizó en estrés leve, moderado o severo. A la vez, una de las escalas nos reveló si existía riesgo de aflicción emocional (GHQ). Se realizaron estos mismos cuestionarios a los mismos pacientes control: aquellos mismos con diagnóstico previo de uveítis anterior HLA-B27 pero durante la fase inactiva de la enfermedad intraocular. Se analizó la asociación del estrés con los ataques agudos de uveítis. Se buscaron relaciones entre las diferentes escalas validadas para la medición del estrés. Se compararon los resultados de los cuestionarios obtenidos de los pacientes durante episodios agudos de uveítis HLA-B27 y durante su fase inactiva de los mismos (controles).

Se comparó el nivel de estrés dependiendo del sexo y edad. Se buscó si existía alguna relación entre la severidad de la actividad inflamatoria protéica en cámara anterior (celularidad) con el nivel de estrés obtenido en los cuestionarios en episodios agudos de la enfermedad.

## Capítulo 4: Resultados

Un total de 40 episodios de uveítis anterior aguda de 32 pacientes de raza hispana fueron incluidos en el análisis prospectivo. El sexo estuvo distribuido por igual, siendo el 50% femenino y 50% masculino. La edad promedio de los hombres fue de 47.81 años y de las mujeres de 48.37 años. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de  $48.1 \pm 15.4$  años. Los episodios de uveítis tuvieron un rango de presentación entre los 18-80 años. El motivo de consulta más frecuente en la población estudiada fue ojo rojo, dolor ocular y la disminución subjetiva de agudeza visual (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Características generales**

| <i>Características</i>              | <i>Parámetro</i>                        | <i>n (%)</i>                  |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|
| <i>Características demográficas</i> | <i>Edad (años)</i>                      | <i>Media (DE)</i> 48.1 (15.4) |
|                                     | <i>Género Femenino</i>                  | 16 (50)                       |
|                                     | <i>Etnicidad Hispanos</i>               | 38 (100)                      |
| <i>Características clínicas</i>     | <i>Espondiloartropatía seronegativa</i> |                               |
|                                     | <i>Indeterminada</i>                    | 6 (11)                        |
|                                     | <i>Espondilitis anquilosante</i>        | 23 (43)                       |
|                                     | <i>Artritis psoriática</i>              | 1 (2)                         |
|                                     | <i>Sin diagnóstico</i>                  | 23 (43)                       |

La forma de presentación en la totalidad de los casos fue de uveítis anterior aguda (iridocicítis) caracterizada por celularidad de 0.5 + a 4+ en cámara anterior. No se observó relación entre el grado de celularidad y el nivel de estrés (**Tabla 2, 3, 4**). La mayoría de los pacientes en un cuadro uveítico presentaban celularidad en cámara anterior de 0.5+ (38% casos) a 1+ (38% casos), sin tener relación

con el nivel de estrés (leve, moderado o alto). En la escala de GHQ, los pacientes con riesgo de aflicción presentaban celularidad de 0.5 (26% casos) y 1+ (29% casos). La celularidad de 4+ sólo se observó en pacientes sin riesgo de aflicción (3%) (**Tabla 4**). En la escala HRSI y PSS, la celularidad ronda en la mayoría de los pacientes en nivel de estrés moderado con una celularidad de 0.5 y 1+ (18% en ambos casos) (**Tabla 2 y 3**).

**Tabla 2. Escala HRSI y celularidad en cámara anterior**

|                        |     | <i>Leve</i> | <i>Moderado</i> | <i>Alto</i> | <i>Total</i> |
|------------------------|-----|-------------|-----------------|-------------|--------------|
| <b>Celularidad (+)</b> | 0.5 | 12%         | 18%             | 9%          | 38%          |
|                        | 1   | 12%         | 18%             | 9%          | 38%          |
|                        | 1.5 | 0%          | 0%              | 3%          | 3%           |
|                        | 2   | 0%          | 3%              | 0%          | 3%           |
|                        | 3   | 9%          | 3%              | 3%          | 15%          |
|                        | 4   | 3%          | 0%              | 0%          | 3%           |

**Tabla 3. Escala PSS y celularidad en cámara anterior**

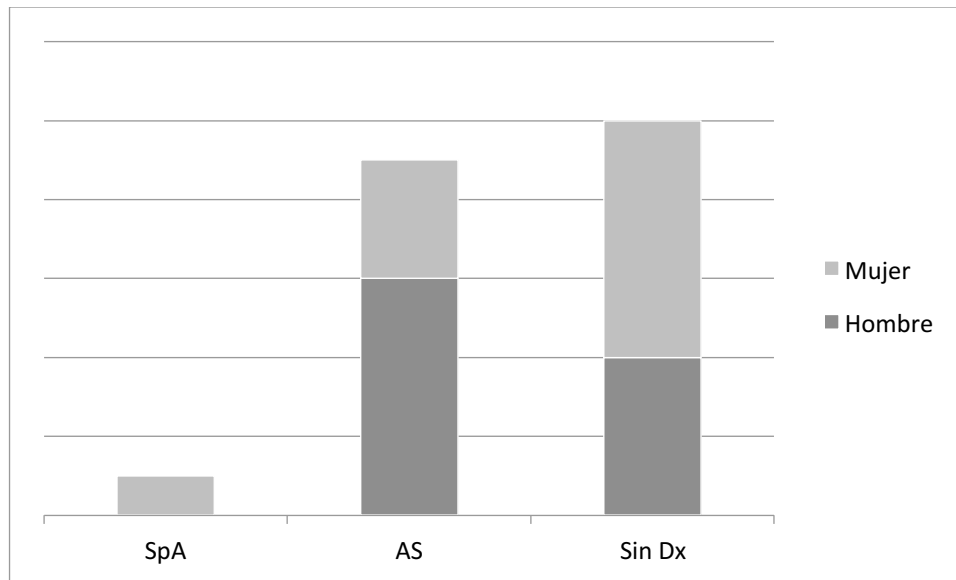
|                        |     | <i>Leve</i> | <i>Moderado</i> | <i>Alto</i> | <i>Total</i> |
|------------------------|-----|-------------|-----------------|-------------|--------------|
| <b>Celularidad (+)</b> | 0.5 | 6%          | 18%             | 15%         | 38%          |
|                        | 1   | 3%          | 18%             | 18%         | 38%          |
|                        | 1.5 | 0%          | 0%              | 3%          | 3%           |
|                        | 2   | 0%          | 0%              | 3%          | 3%           |
|                        | 3   | 6%          | 6%              | 3%          | 15%          |
|                        | 4   | 0%          | 3%              | 0%          | 3%           |

**Tabla 4. Escala GHQ y celularidad en cámara anterior**

|                        |     | <i>No aflicción</i> | <i>Aflicción</i> | <i>Total</i> |
|------------------------|-----|---------------------|------------------|--------------|
| <b>Celularidad (+)</b> | 0.5 | 12%                 | 26%              | 38%          |
|                        | 1   | 9%                  | 29%              | 38%          |
|                        | 1.5 | 0%                  | 3%               | 3%           |
|                        | 2   | 0%                  | 3%               | 3%           |
|                        | 3   | 12%                 | 3%               | 15%          |
|                        | 4   | 3%                  | 0%               | 3%           |

Las espondiloartropatías seronegativas asociadas en pacientes que presentaron ataque de uveítis sin importar género fueron las siguientes: 5% espondiloartropatía indeterminada (SpA), 45% espondilitis anquilosante (AS) y 50% no contaban con diagnóstico de alguna espondiloartropatía.

**(Figura 1).**

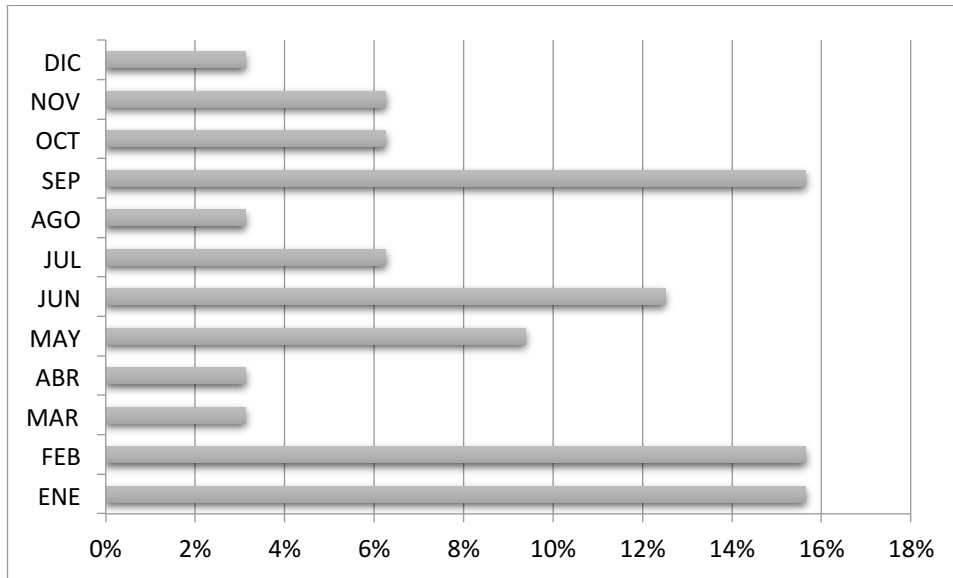


**Figura 1. Espondiloartropatías asociadas**

SpA: espondiloartropatía indeterminada, AS: espondilitis anquilosante,

Las mujeres que presentaron cuadros de uveítis anterior HLAB-27 positiva contaban con un diagnóstico de una espondiloartropatía indeterminada (SpA) en el 5% de los casos, espondilitis anquilosante (AS) en el 15% de los casos y un 30% de los casos sin diagnóstico de espondiloartropatía. En cambio los hombres presentaron espondilitis anquilosante en el 30% de los casos y 20 % sin diagnóstico de espondiloartropatía.

Se analizaron los 40 episodios de uveítis anterior aguda HLA-B27 positiva, los cuales se presentaron a lo largo del año. Siendo más frecuente la presentación de ataques agudos de uveítis en el mes septiembre, enero y febrero por igual (16% por igual) (**figura 2**).



**Figura 2. Mes de presentación ataque agudo de uveítis**

En la escala de Holmes y Rahe (HRSI), se observó en el grupo de los pacientes que presentaban cuadro agudo de uveítis, en términos de edad y sexo, la siguiente relación. En un nivel de estrés leve, las mujeres fueron mayores (45.9 años) en edad que los hombres (27 años). Al hablar de un estrés moderado, la edad fue muy semejante (54 vs 52.3 años). En cambio, cuando el nivel de estrés resultó alto, el hombre tenía una mayor edad (60.6 años) en comparación a la mujer (45.7 años) (**tabla 5**).

|                        | Femenino | Masculino | Edad promedio (años) |
|------------------------|----------|-----------|----------------------|
| <i>Estrés Leve</i>     | 45.9     | 27.0      | 43.8                 |
| <i>Estrés Moderado</i> | 54.0     | 52.3      | 53.0                 |
| <i>Estrés Alto</i>     | 45.7     | 60.6      | 55.0                 |
| <i>Edad promedio</i>   | 48.4     | 53.5      | 50.7                 |

Se observó en la escala de Holmes y Rahe en el grupo experimental con uveítis aguda, que las mujeres presentaban un estrés predominantemente leve (50%) y moderado (33%), en cambio los hombres se caracterizaron por presentar en su mayoría un nivel de estrés moderado (50%) seguido de un alto nivel (36%) en los cuadros de uveítis (**tabla 6**).

|               |                 | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <i>Estrés</i> | <i>Leve</i>     | 50%             | 14%              |
|               | <i>Moderado</i> | 33%             | 50%              |
|               | <i>Alto</i>     | 17%             | 36%              |

El promedio del puntaje en la escala Holmes y Rahe, resultó similar en nivel de estrés leve y moderado en ambos géneros, pero fue mayor en el sexo masculino (529 vs 336 en mujeres) cuando este se trataba de un estrés alto (**tabla 7**) durante cuadros de uveítis.

|               |                 | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Promedio total</i> |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| <i>Estrés</i> | <i>Leve</i>     | 81              | 70               | 79                    |
|               | <i>Moderado</i> | 214             | 226              | 220                   |
|               | <i>Alto</i>     | 336             | 529              | 457                   |

En la escala de estrés percibido (PSS) se observa que los hombres abarcan un nivel moderado de estrés y las mujeres se abarcan los extremos, tanto leve como alto, siendo más predominante el alto nivel de estrés en las mujeres durante la fase activa de inflamación (**tabla 8**).



| <b>Tabla 8. Nivel de estrés en escala PSS según género</b> |                 |                 |                  |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
|  |                 | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> |
| <i>Estrés</i>  | <i>Leve</i>     | 28%             | 7%               |
|  | <i>Moderado</i> | 22%             | 57%              |
|  | <i>Alto</i>     | 50%             | 36%              |

El promedio en la escala PSS se comportó de forma similar en ambos sexos durante cuadros de actividad, pero siendo ligeramente mayor en el sexo masculino (23.6 vs 21.9). Según los niveles de estrés de la escala, cuando era leve (12) y moderado (21.4), el puntaje fue mayor en hombres, sin embargo, en niveles de estrés alto, fue mayor en mujeres (30.9) (**tabla 9**).

| <b>Tabla 9. Puntaje en escala PSS según nivel de estrés y género</b> |                         |                 |                  |                       |
|--|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------------|
|  |                         | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Promedio total</i> |
| <i>Estrés</i>  | <i>Leve</i>             | 8.8             | 12.0             | 9.3                   |
|  | <i>Moderado</i>         | 18.3            | 21.4             | 20.3                  |
|  | <i>Alto</i>             | 30.9            | 29.6             | 30.4                  |
|  | <i>Promedio general</i> | 21.9            | 23.6             | 22.7                  |

En el cuestionario de salud general de 28 cuestiones (GHQ-28) entre las mujeres domina la alta aflicción psicológica (72%), en cambio en los hombres la aflicción se observa en menos de la mitad de los casos (44%) (**tabla 10**) cuando presentaron uveítis. En cuanto a los promedios de los valores de calificación en la escala de GHQ fue mayor el valor en las mujeres (6.6) que en los hombres (4.4). Tanto en hombres como en mujeres, el promedio del valor cuando ambos presentan riesgo de aflicción psicológica sus valores son similares (8.2 y 7.5) (**tabla 11**).

| <b>Tabla 10. Categorización de GHQ según género</b> |                         |                 |                  |
|---|-------------------------|-----------------|------------------|
|   |                         | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> |
| <i>GHQ</i>  | <i>No aflicción</i>     | 28%             | 56%              |
|   | <i>Riesgo aflicción</i> | 72%             | 44%              |

| <b>Tabla 11. Valor promedio en la escala GHQ según género</b> |                 |                  |                       |
|---|-----------------|------------------|-----------------------|
|   | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Valor promedio</i> |
| <i>No aflicción</i>   | 2.4             | 2                | 2.2                   |
| <i>Riesgo aflicción</i>                                       | 8.2             | 7.5              | 7.9                   |
| <i>Promedio total</i>   | 6.6             | 4.4              | 5.6                   |

Al correlacionar las distintas escalas. Encontramos la siguiente relación entre la escala Holmes Rahe y el cuestionario de salud general (GHQ). Se observa que las mujeres tienen un puntaje mayor que los hombres cuando se trata de un nivel de estrés leve y moderado, pero en los hombres el GHQ es mayor que en las mujeres cuando se trata de un nivel de estrés alto. Cuando el nivel de estrés es alto, de forma similar ambos géneros cuentan con un GHQ elevado. En términos generales, más de la mitad de la muestra presentan el GHQ elevado mayor a 4 en periodos de actividad (**tabla 12**).

| <b>Tabla 12. Correlación del promedio de GHQ con niveles de estrés de Holmes y Rahe</b> |                     |                 |                  |                     |
|---|---------------------|-----------------|------------------|---------------------|
|   |                     | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Promedio GHQ</i> |
| <i>Nivel de estrés<br/>escala HRSI</i>  | <i>Leve</i>         | 4.7             | 0.5              | 3.9                 |
|   | <i>Moderado</i>     | 9.8             | 3.3              | 6.3                 |
|   | <i>Alto</i>         | 5.7             | 7.4              | 6.8                 |
|   | <i>Promedio GHQ</i> | 6.6             | 4.4              | 5.6                 |

Al correlacionar la escala Holmes Rahe (HRSI) con la escala de estrés percibido (PSS), se observó que cuando el nivel de estrés es leve, es mayor el promedio del puntaje de la escala PSS en los hombres en comparación de las mujeres, pero cuando se trata de un nivel moderado-alto el PSS es mayor en las mujeres. Sin embargo, cuando el nivel de estrés es alto, resultan similares en el cuadro de uveítis (**tabla 13**).

|                                    |                     | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Promedio PSS</i> |
|------------------------------------|---------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| <i>Nivel de estrés escala HRSI</i> | <i>Leve</i>         | 14.11           | 17.50            | 14.73               |
|                                    | <i>Moderado</i>     | 29.67           | 23.43            | 26.31               |
|                                    | <i>Alto</i>         | 30.00           | 26.40            | 27.75               |
|                                    | <i>Promedio PSS</i> | 21.94           | 23.64            | 22.69               |

Tanto la escala HRSI (de Holmes y Rahe) y PSS (de Cohen) divide el estrés en 3 categorías o niveles como leve, moderado y alto. Se observó que existe una relación entre las categorías de nivel de estrés leve moderado y alto entre ambas escalas. Cuando el paciente en la escala HRSI presentaba un estrés leve, en la mayoría de los casos (18.8%), también presentaba estrés leve (18.8%) en la escala PSS y de no ser así presentaba un estrés moderado (12.5%). Si en la escala HRSI presentaba un nivel de estrés moderado, en la PSS resultó moderado (18.8%) o alto (21.9%). Y en términos de nivel de estrés alto, en esta categoría sí fue más evidente la relación entre ambas escalas, coincidiendo (18.8%), a excepción del 6.2% que presentaron un nivel alto en HRSI y resultó moderado en la escala PSS (**tabla 14**). En términos generales, el nivel de estrés categorizado en la escala de PSS fue más predominante el nivel moderado (n=12) y alto (n=14). En cambio, en la escala HRSI fue más frecuente el nivel moderado (n=13) seguido de nivel de estrés leve en los cuadros agudos de uveítis.

|                    |                       | <i>Escala PSS</i> |                 |             | <i>Porcentaje (%) de pacientes</i> |
|--------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------|------------------------------------|
|                    |                       | <i>Leve</i>       | <i>Moderado</i> | <i>Alto</i> |                                    |
| <i>Escala HRSI</i> | <i>Leve</i>           | 18.8              | 12.5            | 3.1         | 34.4                               |
|                    | <i>Moderado</i>       |                   | 18.7            | 21.9        | 40.6                               |
|                    | <i>Alto</i>           |                   | 6.2             | 18.8        | 25                                 |
|                    | <i>% de pacientes</i> | 18.8              | 37.4            | 43.8        | 100                                |

El grupo control, conformado de los mismos pacientes con diagnóstico previo de uveítis anterior aguda HLAB-27 pero durante la fase inactiva de la enfermedad intraocular. Se obtuvo un total de 45 cuestionarios controles con los siguientes resultados. El sexo estuvo distribuido 58% femenino y 42% masculino. La edad promedio de los hombres fue de 44.5 años y de las mujeres de 44.8 años. La edad promedio en general fue de  $44.7 \pm 16.2$  años (rango 18-84). Se observó lo siguiente: en el cuestionario de salud general de 28 cuestiones (GHQ-28) entre ambos géneros domina la no aflicción psicológica (76%), y el riesgo de aflicción sólo está presente en un 35% de las mujeres y en un 11% de los hombres que no presentan un cuadro activo de uveítis (**tabla 15**). En cuanto a los promedios de los valores de calificación en la escala de GHQ fue mayor el valor en las mujeres (3.42) que en los hombres (2.11), pero ambos siendo menor de 4. El promedio del valor cuando ambos presentan riesgo de aflicción psicológica sus valor promedio son mayores en hombres (9.5) versus (7.78). en términos general, el puntaje promedio de toda la muestra fue de 2.87 (**tabla 16**).

| <b>Tabla 15. Categorización de GHQ según género en pacientes controles</b> |                         |                 |                  |                   |
|--|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
|  |                         | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Porcentaje</i> |
| <i>GHQ</i>   | <i>No aflicción</i>     | 65%             | 89%              | 76%               |
|  | <i>Riesgo aflicción</i> | 35%             | 11%              | 24%               |
|  | <i>Porcentaje</i>       | 100%            | 100%             | 100%              |

| <b>Tabla 16. Puntaje promedio en la escala GHQ en pacientes controles</b> |                 |                  |                       |
|---|-----------------|------------------|-----------------------|
|   | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Valor promedio</i> |
| <i>No aflicción</i>   | 1.1             | 1.2              | 1.35                  |
| <i>Riesgo aflicción</i>   | 7.78            | 9.5              | 8.09                  |
| <i>Promedio total</i>   | 3.42            | 2.11             | 2.87                  |

En el grupo control, se observó en la escala de Holmes y Rahe, que las mujeres presentaban un estrés predominantemente leve (77%) y también los hombres (47%). En los hombre se registró casi de forma parecida un estrés moderado (42%), en cambio en las mujeres sólo se presentó en el 19% . En general, el nivel de estrés se categorizó por ser leve en la mayoría de la muestra (64%) y sólo un 7% del total presentó estrés alto (**tabla 17**). El estrés alto fue más notable en los hombres (11%) que en las mujeres (4%). El promedio del puntaje en la escala Holmes y Rahe, resultó ligeramente mayor en el sexo femenino en cada categoría o nivel de estrés: leve (88 vs. 71), moderado (215 vs. 176) y alto (434 vs. 397) (**tabla 18**).

**Tabla 17. Nivel de estrés en escala Holmes y Rahe según categoría de estrés y género en pacientes controles**

|                 | Femenino | Masculino | Porcentaje |
|-----------------|----------|-----------|------------|
| Nivel de estrés |          |           |            |
| Leve            | 77%      | 47%       | 64%        |
| Moderado        | 19%      | 42%       | 29%        |
| Alto            | 4%       | 11%       | 7%         |

**Tabla 18. Puntaje promedio en la escala HRSI en pacientes controles**

|                 | Femenino | Masculino | Valor promedio |
|-----------------|----------|-----------|----------------|
| Nivel de estrés |          |           |                |
| Leve            | 88.9     | 71.00     | 83.34          |
| Moderado        | 215.8    | 176.13    | 191.38         |
| Alto            | 434.0    | 397.5     | 409.67         |
| Promedio total  | 126.58   | 136.86    | 136.31         |

En el grupo control, en la escala de estrés percibido (PSS), sin importar género, el nivel de estrés que predominó fue de 64% de la muestra. En términos de género la cantidad de mujeres que presentaron nivel moderado (38%) fue mayor que en los hombres (27%).

El nivel de estrés leve estuvo presente en el 24% de los casos de forma similar tanto en mujeres y hombres (13% vs 11%). El nivel alto se observó en ambos sexos solamente en un 13% (tabla 19).

**Tabla 19. Nivel de estrés en escala PSS según categoría de estrés y género en pacientes controles**

|            |                 | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Porcentaje</i> |
|------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| <i>PSS</i> | <i>Leve</i>     | 23%             | 23%              | 24%               |
|            | <i>Moderado</i> | 65%             | 63%              | 64%               |
|            | <i>Alto</i>     | 12%             | 11%              | 13%               |

El promedio en la escala PSS se comportó de forma similar en ambos sexos en pacientes controles (19.9 vs 19.1). Según los niveles de estrés de la escala, en mujeres el puntaje fue mayor cuando era leve (15.0) y alto (30.7) vs. los hombres. El puntaje en el género masculino fue ligeramente mayor en el nivel de estrés moderado (20.1) vs. el género femenino (19.7) (tabla 20).

**Tabla 20. Puntaje promedio de escala PSS en pacientes controles**

|                                   |                       | <i>Femenino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Valor promedio</i> |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| <i>Nivel de estrés escala PSS</i> | <i>Leve</i>           | 15.0            | 12.2             | 13.7                  |
|                                   | <i>Moderado</i>       | 19.7            | 20.6             | 20.1                  |
|                                   | <i>Alto</i>           | 30.7            | 27.5             | 29.4                  |
|                                   | <i>Promedio total</i> | 19.9            | 19.1             | 19.6                  |

## Capítulo 5: Análisis y Discusión

La uveítis anterior asociada al haplotipo HLA-B27 representa el 47% de los casos de uveítis anterior sin enfermedad sistémica asociada (3). El 25% de los pacientes con HLA-B27 positivo tienen una espondiloartropatía seronegativa. Las espondiloartropatías seronegativas son aquellas que tienen ciertas características como sacroileítis radiográfica (con o sin espondilitis), artritis periférica asimétrica sin nódulos reumatoides, y marcadores negativos como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antinucleares (ANA), además de asociarse con el haplotipo HLA-B27, lesiones cutáneas y uveítis. De las espondiloartropatía seronegativas asociadas al HLA-B27 se encuentran la espondiloartropatía indeterminada, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriática (3). El 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante son HLA-B27 positivos, el 30% padece de uveítis anterior y el 40% se presenta de manera recurrente, aunque existen otras formas de afección ocular aparte de la uveítis, como la epiescleritis e iritis (3).

La espondiloartropatía seronegativa que presentaron los pacientes con uveítis anterior más comúnmente fue la espondilitis anquilosante en el 45% de la muestra (30% hombres, 15% mujeres). La espondiloartropatía indeterminada exclusivamente estuvo presente en el género femenino. 50% de la muestra no contaban aún con diagnóstico de alguna artropatía.

La uveítis puede dividirse en granulomatosa y no granulomatosa. La totalidad de los eventos se presentaron como ataques agudos de uveítis anterior no granulomatosa (infiltrado de linfocitos y células plasmáticas) caracterizada por una iridociclitis con inflamación celular en cámara anterior. Asociada a síntomas de dolor ocular, ojo rojo, fotofobia y visión borrosa. Existe evidencia que la uveítis se debe a una falla en la regulación inmunológica, incluyendo la falta de regulación por parte

de los linfocitos T reguladores (Tregs) (41), los cuales en condiciones normales se encargan de mantener la tolerancia inmune. Tanto en estudios humanos como animales, se ha demostrado que el estrés puede alterar el número y el funcionamiento de linfocitos-T incluyendo los Tregs (41).

De manera anecdótica, muchos pacientes que padecen uveítis han reportado que previo o durante el ataque inflamatorio, se enfrentaron a eventos estresantes en su vida cotidiana. La uveítis es una causa importante de compromiso visual y ceguera. La uveítis HLA-B27 positiva se caracteriza por ser crónica y recurrente, por lo que a lo largo de la vida de un individuo, este presentará más de un episodio inflamatorio. En periodos de inflamación la enfermedad es tratada con medicamentos tópicos con el fin de reducir la reacción inflamatoria, pero existen relapsos a lo largo de la vida del paciente. Existen preguntas sin responder sobre los fenómenos exactos o posibles asociaciones entre la uveítis y factores desencadenantes. Anteriormente R. Ebringer reportó en Inglaterra que existía una asociación estacional entre la aparición de uveítis aguda y el clima, siendo más común la reactivación de la enfermedad en los meses de agosto a diciembre (7). En cambio, en esta investigación, se observó en México que existe una mayor reactivación de uveítis en los meses de septiembre, enero y febrero.

Existen algunos estudios sobre la posible asociación entre el estrés psicológico y la uveítis, pero a la vez, resultan contradictorios y algunos muestran que la uveítis aguda por sí sola es una experiencia estresante en estos pacientes (1). En la literatura, se han utilizado como medición de estrés psicológico el cuestionario de salud general (GHQ) por Carrim, et al. encontrando una asociación de niveles de estrés con la aparición de uveítis aguda en comparación a pacientes controles (9). En el presente estudio se utilizaron tres diferentes escalas para la medición del estrés. Al utilizar la escala GHQ, la cual nos indica si existe o no un riesgo de sufrir una aflicción psicológica, se analizó los episodios de uveítis anterior aguda HLA-B27 y se observó que entre las mujeres domina la alta aflicción psicológica (72%), en cambio en los hombres la aflicción se observa en menos de la mitad de los casos (43%). En



estudios previos se utilizaba un punto de corte de 4 o 5 para definir aflicción psicológica. En el presente trabajo, se observa que cuando no existe aflicción, la puntuación tanto en hombres como mujeres fue de 2, pero en casos de aflicción, el puntaje fue similar de 8.2 en mujeres y 7.5 en hombres. Se identificó un puntaje más alto que los reportados por Carrim en pacientes clasificados como riesgo a aflicción psicológica (7.9 versus 6.8) (11).

Interesantemente, en el grupo control el cual fue conformado por los mismos pacientes con diagnóstico previo de uveítis anterior HLA-B27 pero que se encontraban en fase inactiva de la enfermedad. Se observó en cuanto a los promedios de los valores de calificación en la escala de GHQ los valores fueron bajos (sin riesgo de aflicción psicológica), en las mujeres (3.42) y en los hombres (2.11), pero ambos siendo menor que 4. En términos generales su promedio global fue de 2.87, a diferencia de los pacientes que presentaron uveítis anterior (que fue de 5.6), en el grupo control predominó la no aflicción psicológica (76%). El riesgo de aflicción psicológica estuvo presente más en mujeres (35%) que en hombres (11%), pero siendo baja en ambos géneros.

Asimismo, en el grupo control, el nivel de estrés se categorizó por ser leve en la mayoría de la muestra (64%) y sólo un 7% del total presentó estrés alto en la escala de Holmes y Rahe. En la escala de estrés percibido (PSS) se observó que tanto mujeres y hombres presentaron un estrés moderado en la mayoría de los casos (64%). Ambos sexos presentaron por igual un nivel de estrés leve de 23% y el estrés alto se observó en sólo 13% de los sin uveítis anterior.

Mullholland et al utilizaron la escala de Holmes y Rahe de 43 eventos estresantes (HRSI), ellos no observaron un mayor nivel de estrés en pacientes con uveítis anterior aguda comparado con controles. Y concluyeron que el estrés no era un mecanismo gatillo para la recurrencia de uveítis anterior aguda idiopática (8). En este caso, se estudiaron paciente con uveítis anterior aguda asociada al

haplotipo HLA-B27 y se decidió también utilizar la escala HRSI de Holmes y Rahe para medir el estrés en casos de uveítis aguda y clasificarlos en niveles leve, moderado o severo. En términos generales, el nivel de estrés que predominó en ambos géneros fue el moderado. Si comparamos el sexo, las mujeres presentaron un nivel de estrés leve seguido de moderado, en cambio los hombres presentaban nivel moderado seguido de un alto nivel de estrés previo al cuadro de uveítis anterior. Esto pudiera ser que la mujeres perciben el estrés más tempranamente que los hombres. O que los hombres refieren estrés cuando este ya se tornó mayor, es decir en rangos de moderado-alto según la escala HRSI y a su vez con puntajes más elevados (529 vs 336 en mujeres). Se observa un fenómeno que en términos de edad, la mujeres tiene una mayor edad cuando involucra un nivel leve de estrés comparado con los hombres, los cuales presentan una más temprana edad, lo cual resulta interesante y se busca aumentar el tamaño de muestra prospectiva.

En nuestra serie, también se utilizó la escala del estrés percibido, los puntajes obtenidos en pacientes con uveítis anterior activa HLA-B27 fueron muy similares entre sexos, solamente en hombres el puntaje fue ligeramente mayor en nivel leve de estrés y en mujeres en niveles moderados y altos.

Se observó, tanto en la escala PSS como HRSI, que en episodios de reactivación de la uveítis los niveles de estrés que predominaron fueron el moderado y alto en ambos sexos. Esto sugiere que ambas herramientas concuerdan en la medición del estrés y que en episodios de inflamación existe un estrés cuantificable de moderado a alto. Esta relación potencial se debe seguir explorando con estudios longitudinales que involucre un mayor tiempo de seguimiento.

No se encontró relación entre la severidad de la reacción inflamatoria en cámara anterior y los niveles de estrés obtenidos en las diferentes escalas. Se observó que el grado de inflamación es

independiente de los niveles de estrés percibido por el paciente. La mayoría presentaron una celularidad de 0.5 a 1+, aún tratándose de pacientes categorizados en estrés alto.

Khushbu et al (2020) evaluaron la asociación del estrés con niveles séricos de cortisol y homocisteína en pacientes con corioretinopatía serosa central (42). Esta enfermedad se caracteriza por presentarse en pacientes con personalidad tipo A y se asocia a estrés, hipocondría, uso de corticoides e inmunosupresión. Partieron de estas asociaciones establecidas, y observaron una relación entre el nivel de estrés y los niveles séricos de homocisteína, pero el nivel cortisol sérico no se logró correlacionar en este caso. Esto resulta interesante y en una segunda fase del estudio, cuando se cuenten con más episodios de uveítis de forma prospectiva, se pudiera considerar la medición de estos marcadores.

## Capítulo 6: Conclusiones

La uveítis anterior HLA-B27 positiva es una entidad presente en México y al ser crónica y recurrente puede comprometer la visión y calidad de vida del paciente.

Los hallazgos encontrados en esta investigación nos muestra que existe una asociación entre la aparición de uveítis anterior aguda HLA-B27 y el estrés emocional. No sólo obteniendo un puntaje de moderado a alto en una escala, sino de manera semejante, esto se correlaciona en la escala de estrés percibido (PSS) y en la escala de Holmes y Rahe (HRSI).

Un dato alarmante es que existe en más de la mitad de los pacientes con uveítis anterior HLA-B27 al presentar ataque agudo, un riesgo de aflicción psicológica obtenida mediante la escala GHQ-28 y este predomina en mujeres. Esta aflicción es un riesgo para la depresión y la ansiedad. Debido a esto, se puede proponer un manejo interdisciplinario con terapia para el control del estrés. Ante el alto puntaje en la GHQ-28 resulta importante aplicar este cuestionario como tamizaje y valorar interconsulta a psiquiatría en pacientes con riesgo. A diferencia de los pacientes controles quienes sólo presentan este riesgo en el 24% de los casos durante la inactividad del cuadro.

El puntaje obtenido en los pacientes controles (aquellos con diagnóstico previo de uveítis HLA-B27 pero durante la fase inactiva de la enfermedad intraocular) resultó menor de 4 puntos (2.87), lo cual significa sin riesgo de presentar aflicción psicológica. Y se caracterizaron por presentar en la mayoría, un nivel de estrés leve en la escala HRSI y moderado en la escala PSS. A diferencia de los pacientes con activación de la uveítis, el puntaje fue de 5.6, es decir, con riesgo de aflicción.

Diversos factores juegan un papel en la aparición de la uveítis, además del estrés observamos en México una mayor presentación en los meses de septiembre, enero y febrero.

La severidad de reacción inflamatoria en un evento agudo de uveítis es independiente del nivel de estrés que el paciente presenta.

Es el primer estudio en pacientes mexicanos en donde se observa una asociación entre el estrés y la activación de uveítis anterior en pacientes HLA-B27+, inicia la base de datos en mexicanos para futuras investigaciones. Además se utilizaron varias escalas de medición de estrés, por lo que fortalece la información recopilada.

Como limitante, el estudio actual trata de una muestra pequeña, por lo que se sugiere aumentar el tamaño de muestra y de controles. Otra limitación es la ocasional falta de llenado de los cuestionarios durante la fase de actividad del cuadro o durante periodos de inactividad.

## Referencias:

1. Khanfer, R., Wallace, G., Keane, P. A., & Phillips, A. C.. Uveitis and psychological stress. *Insight Spring*. 2012; 37(2), 11-16.
2. Carlos Pavesio, Nicolas Yones: Uveitis Related to HLAB-27 and Juvenile Arthritis en Yanoff and Duker: *Ophthalmology*, 3rd Edition, Ed. Mosby. Edición En Línea, MD Consult.
3. Chang JH, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005; 50:364–388
4. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Foster CS, et al. Referral Patterns of Uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(5): 593-9
5. Tenorio Guajardo et al. Prevalencia del HLA B27 en uveítis anteriores agudas idiopáticas. Cuadro Clínico y Factor Pronóstico. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 1998; 61(2): 71-78
6. Cecil Tratado de Medicina Interna: Goldmann Bennet. 21 Ed. Mc Graw Hill Interamericana pp 1657 – 1659, 2471
7. Ebringer R, White L, McCoy R, Tait B. Seasonal variation of acute anterior uveitis: differences between HLA B27 positive and HLA B27 negative disease. *Br. J. Ophthalmol*. 1985; 69; 202-204
8. Mullholland B, Marks M, Lightman SL. Anterior uveitis and its relation to stress. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 1121-1124
9. Carrim ZI, Taha Y, Ahmed TY, Abdel H et al. The relationship between stress and acute anterior uveitis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006. 84: 795 – 798
10. Natkunarajah M, Kaptoge S, Edelsten C. Risk of relapse in patients with acute anterior uveitis. *Br. J. Ophthalmol*. 2007; 91; 330-334
11. Maca SM, Schiesser AW. Distress, depression and coping in HLA-B27-associated anterior uveitis with focus on gender differences. *Br J Ophthalmol*. 2010, 95(5), 699–704. doi: 10.1136/bjo.2009.174839
12. Smith JW. Inflammation Of The Uveal Tract, Considered In Its Anatomic Relations. *JAMA*. 1898 XXX(24):1399–1401. doi:10.1001/jama.1898.72440760027002h

13. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group: recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103.2, 234-235.
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117. cular inflammatory disease, *Am J Ophthalmol*, 1987;103:234–5
15. Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2013. pp. 20–32.
16. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1959; 47(5 Pt 2):155-70. doi: 10.1016/s0002-9394(14)78239-x. PMID: 13649855.
17. Huang JJ, Gau PA. *Ocular Inflammatory Disease and Uveitis Manual Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp. 1–9.
18. Rothova A, Van Veenendaal WG, Linssen A, Glasius E, et al. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:137–45.
19. Dua HS, Dick AD, Watson NJ, Forrester JV. A spectrum of clinical signs in anterior uveitis. *Eye*. 1993;7:68–73
20. Pavesio CE, Nozik RA. Anterior and intermediate uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1990;30:244–51
21. Kimura SJ, Thygeson P, Hogan MJ. Signs and symptoms of uveitis. II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1959; 47(5 Pt 2):171-6. doi: 10.1016/s0002-9394(14)78240-6. PMID: 13649856.
22. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol*. 2001;46:209–233. doi: 10.1016/S0039-6257(01)00275-2
23. Bruner, Carlos A, et al. La escala de reajuste social (SRRS) de Holmes y Rahe en México. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 1994; 26.2: 253-269.
24. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2010; 9(5), A271-A276
25. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27.

*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32:2568-2578

26. Feltkamp TE, Khan MA, Lopez de Castro JA. The pathogenic role of HLA-B27. *Immunol Today.* 1996; 17:5-8
27. Carlson, Neil R. *Physiology of Behavior.* 2013 (11th ed.). Boston: Pearson. pp. 602–6. ISBN 978-0-205-23939-9
28. Ganong Fisiología Médica, 17 Ed. Manual Moderno, pags 400 – 421
29. Bauer ME. Chronic stress and immunosenescence: a review. *Neuroimmunomodulation.* 2008; 15(4-6): 241-50. 2008
30. Bauer ME. Stress, glucocorticoids and the ageing of the immune system. *Stress.* Mar 2008; 8(1); 69-83
31. Vallejo MA, Rivera . El cuestionario general de salud (GHQ-28) en pacientes con fibromialgia: propiedades psicométricas y adecuación. *Clinica y Salud.* 2014; 25(2), 105–110. doi: 10.1016/j.clysa.2014.06.005
32. Moreno PP, Rojas OM. Propiedades psicométricas del GHQ-28 en pacientes con dependencia a opiáceos. *Adicciones.* 2010; 22(1), 65. doi: 10.20882/adicciones.216
33. Cámara PS, Lara RM. Estructura factorial del cuestionario de salud general GHQ-12 en población general de México. *Salud & Sociedad,* 2016; 7(1), 62–76. doi: 10.22199/s07187475.2016.0001.0000417
34. Swallow BL, Lindow SW. The use of the General Health Questionnaire (GHQ-28) to estimate prevalence of psychiatric disorder in early pregnancy. *Psychology, Health & Medicine.* 2003; 8(2), 213–217. doi: 10.1080/1354850031000087591
35. Holmes T, Rahe R. The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Res.* 1967; 11. 213-218
36. Cohen ST, Kamarck R, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior.* 1983; 24, 385-396. <https://doi.org/10.2307/2136404>
37. Remor E. Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish Journal of Psychology.* 2006; 9, 86-93. <https://doi.org/10.1017/S1138741600006004>
38. Lobo A, Pérez-Echeverría MJ. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine.* 1986; 16(1), 135–140. doi: 10.1017/s0033291700002579
39. Vázquez OG, García AM, Gómez ÁH, Galeana PC, et al. Propiedades psicométricas del cuestionario general del salud de Goldberd-QHQ-28-en cuidadores primarios informales de pacientes con cáncer.



*Psicooncología*. 2017; 14(1), 71

40. Goldberg D. Manual of the General Health Questionnaire. Windsor Nfer Nelson. 1978
41. Ke Y, Jiang G, Sun D, Kaplan HJ, et al. Ocular regulatory T cells distinguish monophasic from recurrent autoimmune uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008; 49(9), 3999-4007.
42. Khushbu M, Jagriti R, Pranav S et al. To Evaluate the Association of Stress with Serum Cortisol and Serum Homocysteine Levels in Patients of Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Allied Sci*. 2020; 6(1):51–57

## ***Apéndice 1. AVISO DE PRIVACIDAD PARA PACIENTES***

### **Identidad y domicilio del Responsable**

El Responsable de los datos personales que usted proporciona es Fundación Santos y de la Garza Evia, I.B.P. (en adelante Tec Salud), ubicado en Avenida Ignacio Morones Prieto # 3000 Pte, Colonia Los Doctores, Monterrey, Nuevo León.

### **Datos personales y datos personales sensibles tratados por Tec Salud**

Tec Salud para cumplir con las finalidades previstas en este Aviso de Privacidad tratará datos personales de identificación, incluyendo su imagen personal a través de fotografías y/o videos, datos personales de contacto, datos personales patrimoniales y/o financieros, incluyendo información relacionada con el seguro de gastos médicos que tenga contratado; datos personales laborales y datos personales académicos.

Asimismo, le informamos que para cumplir con las finalidades descritas en este aviso de privacidad se tratarán los siguientes datos personales sensibles, que requieren de especial protección: datos personales referentes a su estado de salud presente y futuro, factores psicológicos, padecimientos pasados y presentes, antecedentes heredofamiliares, datos personales biométricos, datos sobre su preferencia sexual, religión y sobre su origen étnico y/o racial. También, en caso de aplicar, se podrá tratar información referente a conductas que usted haya realizado y tengan una relación directa con alguna posible enfermedad y/o contingencia de salud. Le informamos que el tratamiento de dichos datos es necesario para cumplir las obligaciones derivadas de la relación jurídica entre usted y Tec Salud, razón por la cual su consentimiento se encuentra exceptuado en términos del artículo 10 fracción IV de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Por otro lado, le informamos que Tec Salud recabará y tratará las siguientes categorías de datos personales: de identificación, de contacto y patrimoniales y/o financieros de familiares y/o terceros, que usted designe como responsables y con quienes podríamos comunicarnos en caso de emergencia para cumplir con las finalidades primarias y necesarias para la relación jurídica establecida con usted. De este modo, al proporcionar los datos personales necesarios relacionados con sus familiares y/o terceros usted reconoce tener el consentimiento de éstos para que Tec Salud trate éstos para cumplir con las finalidades primarias y necesarias señaladas en el presente Aviso.

### **Finalidades primarias**

Tec Salud tratará sus datos personales para las siguientes finalidades primarias y necesarias:

- Registrarle e identificarle como paciente nuestro;
- Brindarle la atención médica que requiera de acuerdo a su estado de salud actual y futuro;
- Integrar su Expediente Clínico y conservarlo de conformidad con la normatividad aplicable en materia de salud;
- Dar a conocer su estado de salud a quien usted designe como responsable durante la prestación del servicio médico;
- Contactarlo para brindarle información sobre los servicios solicitados y seguimiento a su condición clínica, en casos seleccionados por TecSalud;
- Llevar a cabo las acciones preventivas y correctivas necesarias para la prevención, atención y mitigación de contingencias de salud, así como para garantizar la seguridad de las personas que se encuentran en nuestras instalaciones;
- Contactar a sus familiares y/o terceros autorizados en caso de emergencia y/o para dar seguimiento a su condición clínica;
- Gestionar pagos derivados de los servicios prestados;
- Atender contingencias de salud y/o colaborar con autoridades competentes en la atención de éstas;
- Hacer efectivas las coberturas de seguros que tenga contratadas con empresas aseguradoras;
- Gestionar procesos de cobranza y facturación;

- Cumplir con las obligaciones previstas en la normatividad aplicable en materia de salud, así como con los requerimientos de autoridades competentes en los casos legalmente previstos, así como las derivadas de las contingencias de salud.
- Obtención de certificaciones de calidad en la prestación de servicios relacionados con la salud.

Le informamos que usted no puede oponerse para que Tec Salud cese el tratamiento de sus datos para las finalidades primarias y necesarias, anteriormente mencionadas, en virtud de que el tratamiento es necesario para cumplir obligaciones derivadas de la relación entre usted y Tec Salud.

### Finalidades secundarias

Además, si usted no se opone, Tec Salud tratará sus datos personales para las siguientes finalidades adicionales que no son necesarias para el servicio solicitado, pero que permiten y facilitan brindarle una mejor atención:

- Para realizar encuestas y evaluaciones de seguimiento y mejora de procesos de atención;
- \*Para fines académicos, de investigación clínica y generación de tesis;
- Para fines publicitarios y de campañas financieras;
- Para proporcionar a sus familiares y/o terceros que lo soliciten información sobre el número de habitación en el cual se encuentre hospitalizado.

En caso de que no desee que sus datos personales sean tratados para alguna o todas las finalidades adicionales, desde este momento usted nos puede comunicar lo anterior al correo [avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx](mailto:avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx)

La negativa para el uso de sus datos personales para fines adicionales no podrá ser un motivo para negarle los servicios o productos que contrata o solicita ni para dar por terminada la relación establecida con nosotros.

### Transferencias

Tec Salud para cumplir las finalidades necesarias anteriormente descritas u otras aquellas exigidas legalmente o por las autoridades competentes transferirá los datos personales necesarios a las siguientes organizaciones y para los siguientes fines:

| Tercero receptor de los datos personales   | Finalidad   | Consentimiento |
|--|---|----------------|
| Autoridades en materia de salud y/o otras autoridades competentes en términos legales.                                   | Cumplir con las disposiciones de la Ley General de Salud, Normas Oficiales Mexicanas y demás normatividad aplicable, así como para realizar actividades de cooperación en caso de que exista una contingencia de salud. | No necesario   |
| Compañías Aseguradoras   | Pago de servicios obtenidos y hacer efectivos las coberturas aplicables.  | No necesario   |
| Terceros pagadores   | Pago de servicios obtenidos.  | No necesario   |
| Médico tratante  | Brindar atención médica.  | No necesario   |
| Estudiantes del sector salud   | Para brindar atención médica con supervisión de médico.   | No necesario   |
| Empresas e instituciones con las que tenemos celebrados contratos de prestación de servicios médicos para sus empleados. | En caso de solicitar ser atendido por su calidad de empleado de alguna de estas empresas o instituciones, para la gestión de trámites administrativos.  | No necesario   |
| *Médicos Investigadores  | Realizar investigaciones clínicas relacionadas con su diagnóstico, tratamiento y demás datos personales.  | Necesario      |
| *Médicos residentes  | Realizar investigaciones médicas que deriven en tesis y/o publicaciones en congresos.   | Necesario      |

Si usted no desea que Tec Salud transfiera sus datos personales para aquellas transferencias para las cuales es necesario su consentimiento le pedimos que envíe un correo electrónico a la dirección [avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx](mailto:avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx), en donde se le atenderá en tiempo y forma.

### **Derechos ARCO y/o revocación del consentimiento**

Usted o su representante legal podrá ejercer cualquiera de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición (“Derechos ARCO”), así como revocar su consentimiento para el tratamiento de sus datos personales enviando un correo electrónico al Departamento de Protección de Datos Personales a la dirección electrónica [avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx](mailto:avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx).

En este sentido, puede informarse sobre los procedimientos, requisitos y plazos para el ejercicio de sus Derechos ARCO y/o revocación del consentimiento en cualquiera de nuestras página de internet <http://www.cmzh.com.mx/pacientes-y-familiares/aviso-de-privacidad.aspx>, o <http://www.hsj.com.mx/secciones-hsj/aviso-de-privacidad.aspx> ó bien ponerse en contacto con el

Departamento de Protección de Datos Personales que dará trámite a las solicitudes para el ejercicio de estos derechos, y atenderá cualquier duda que pudiera tener respecto al tratamiento de su información. Los datos de contacto del Departamento de Protección de Datos Personales son los siguientes: Av. Ignacio Morones Prieto No. 3000 Pte., colonia Los Doctores, Monterrey, Nuevo León, C.P. 64710. Correo electrónico: [avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx](mailto:avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx)

### **Limitación y/o Divulgación de sus datos**

Usted podrá limitar el uso o divulgación de sus datos personales enviando su solicitud al [avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx](mailto:avisoprivacidad@servicios.tecsalud.mx). En caso de que su solicitud sea procedente se le registrará en el listado de exclusión propio de Tec Salud.

### **Uso de cookies, web beacons y otras tecnologías similares**

Le informamos que en nuestra página de Internet no utilizamos cookies y otras tecnologías a través de las cuales sea posible monitorear su comportamiento como usuario de Internet.

### **Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI)**

En caso de considerarlo necesario, le informamos que tiene el derecho de acudir ante el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI) para hacer efectivos sus derechos.

### **Cambios al Aviso de Privacidad**

Tec Salud le notificará sobre cambios o actualizaciones al presente aviso de privacidad a través de las ligas [www.cmzh.com.mx](http://www.cmzh.com.mx) y [www.hsj.com.mx](http://www.hsj.com.mx) y posteriormente accediendo a su Aviso de Privacidad.

### **Aceptación al Aviso de Privacidad**

Por medio del presente usted es consciente que Tec Salud trate sus datos personales para aquellas finalidades para las cuales es necesario su consentimiento, y reconoce que el presente Aviso de Privacidad fue puesto a disposición previo al tratamiento de sus datos personales. Asimismo, declara que ha informado a las personas de las cuales ha proporcionado datos personales, del tratamiento que el Responsable dará a los mismos y que cuenta con su autorización. La persona que proporciona la información reconoce ser el titular de ésta, o bien reconoce tener el consentimiento necesario de la persona de quien proporciona la información debiendo sacar en paz y a salvo a TecSalud en caso de cualquier reclamación por parte del titular de los datos personales.

Última actualización: 27 de Marzo de 2020

## Apéndice 2. Consentimiento Informado para el paciente mayor de edad

Protocolo: UAB27

Título: ““Reactivación de Uveítis Anterior Asociada al HLA-B27+ y su Asociación con Situaciones de Estrés”

|   |  |
|---|--|
| Centro del estudio:                               | 1) Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales. TEC Salud, del Sistema Tecnológico de Monterrey.<br>2) Clínica de Atención Médica. Clínica de Oftalmología. Fundación Santos y de la Garza Evia. |
| Domicilio:  | 1) Av. Batallón San Patricio 112 Col. Valle de San Agustín 66278 San Pedro, NL<br>2) San Juan de los Lagos 300 Col. San Gilberto 66369 Santa Catarina, NL  |
| Número telefónico de oficina:                     | 81 11336724  |
| Número telefónico de atención las 24 horas al día | No aplica  |
| Médico del estudio:                               | <b>Investigador principal:</b> Alejandro Rodríguez García<br><b>Co-investigador:</b> Dolores Esther Isidora Arroyo Garza   |
| Comité de Ética:                                  | Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.  |
| Persona de contacto:                              | Dr. Federico Ramos Ruiz<br>Presidente del Comité de Ética en Investigación<br>Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz<br>Presidente del Comité de Investigación   |
| Domicilio:  | Av. Ignacio Morones Prieto 3000 Pte.<br>Col. Los Doctores CP: 64710<br>Monterrey, Nuevo León México  |
| Número telefónico:                                | 81 88 88 21 07   |

## **Introducción**

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como **objetivo determinar la relación directa comprobable entre las condiciones y niveles de estrés y la aparición o recurrencia de eventos agudos de uveítis anterior asociada al HLA-B27+**

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre “Consentimiento Informado”, que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar a o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

## **Propósito del Estudio**

No existe en nuestra población un estudio que demuestre la relación entre la percepción del estrés y los ataques recurrentes de uveítis anterior aguda. El probar esta relación nos permitirá ayudar a evitar fenómenos desencadenantes en la vida diaria de los pacientes, pero sobretodo, justificar la realización de estudios clínicos para investigar los factores de riesgo que provocan el desencadenamiento de ataques recurrentes de uveítis anterior aguda y la correlación que pudiese existir con diversos mediadores liberados en la sangre bajo situaciones de estrés (cortisol, catecolaminas, interleucinas, etc.), que pudieran tener influencia en la aparición de dichos ataques inflamatorios recurrentes. Además, se podrían abrir nuevas líneas de investigación que no sólo midan la auto percepción de los niveles de estrés, sino los hallazgos orgánicos de estrés. Inclusive orientación para el manejo del estrés.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque se le ha diagnosticado uveítis aguda asociada al HLA-B27+

Tiene como objetivo la medición de estrés en sus cuadros agudos de la enfermedad para así poder correlacionarlos.

Participarán todos aquellos pacientes con uveítis asociada al HLA-B27+ que acepten formar parte del estudio.

La participación durará hasta que el paciente lo desee y continuará a lo largo del tiempo si sigue presentando más cuadros de reactivación o recurrencia.

Después de firmar el consentimiento informado se verificará que usted cumpla con todos los:

Criterios de Inclusión que son:

- Edad mayor a 18 años.
- Pacientes con cuadro de uveítis anterior aguda con marcador HLA B27.
- Pacientes que accedan a participar y firmen el consentimiento informado.

Y que no presente ningún criterio de Exclusión:

- Edad menor a 18 años.
- Pacientes con algún procedimiento quirúrgico intraocular previo al cuadro de uveítis.

## **Procedimientos del Estudio**

En este estudio no se realizarán procedimientos invasivos. Sólo constará de una exploración oftalmológica completa y el llenado de cuestionarios para medición de estrés. Se explicará sobre el llenado de dichos cuestionarios al paciente.

## **Responsabilidades del Paciente**

Las responsabilidades del sujeto.

- Acudir a su consulta oftalmológica de rutina y si presenta síntomas como: fotofobia, dolor ocular, ojo rojo, disminución de la visión, lagrimeo, flotadores asociados.
- Cumplir con el llenado de los cuestionarios en cuadros agudos.

## **Riesgos**

- No existe ningún riesgo para el paciente en la participación de este estudio.

## **Beneficios**

No existen beneficios directos a corto plazo para el paciente al participar en este estudio. Este estudio nos permitirá ayudar a evitar fenómenos desencadenantes en la vida diaria de los pacientes, si comprobamos la relación con situaciones de estrés. Y así en otro estudio, justificar la realización de estudios clínicos para investigar los factores de riesgo que provocan el desencadenamiento de ataques recurrentes de uveítis anterior aguda

## **¿Qué Opciones que están disponibles aparte de participar en este estudio?**

No existe algún tratamiento alternativo comprobado para evitar recurrencias en uveítis asociada al HLAB27+. Si podemos comprobar la asociación de esta con situaciones de estrés, más adelante pudiéramos sugerir terapia para el manejo de estrés o realizar referencia con otros médicos especializados en esa rama. No existen riesgos en la participación del presente estudio. El estudio es observacional y su enfermedad será tratada como lo es en el caso de las uveítis agudas.

## **Compensación por lesiones**

No existen compensaciones al participar en este estudio, ya que no es un estudio invasivo. Sólo es observacional.

De ninguna manera el firmar esta forma de consentimiento anula sus derechos legales ni libera a los investigadores, patrocinador o instituciones participantes de su responsabilidad legal y profesional.

## **¿Participar en el estudio es voluntario?**

Si. Participar en este estudio de investigación es decisión de usted. Usted puede decidir no participar o cambiar de opinión y después retirarse (abandonar). No habrá ninguna penalidad y usted no perderá ningún beneficio que reciba ahora o que tenga derecho a recibir.

Le diremos si tenemos información nueva que pueda hacerlo cambiar de opinión acerca de su participación en este estudio de investigación. Si usted desea salirse, deberá decirnos. Nos aseguraremos de que usted pueda terminar el estudio de la manera más segura. También le hablaremos sobre la atención de seguimiento, si fuera necesaria.

- El médico del estudio o el patrocinador del estudio pueden decidir retirarlo del estudio sin su consentimiento si:
  - Usted no sigue las instrucciones del equipo del estudio;
  - El estudio es interrumpido por el patrocinador del estudio, el Consejo de Revisión Institucional (CRI) o el Comité de Ética Independiente (CEI), un grupo de personas que revisan la investigación para proteger sus derechos, o por una agencia regulatoria;

Si usted abandona el estudio por cualquier razón, el médico del estudio puede solicitarle que continúe con sus revisiones oftalmológicas de rutina sin descuidar su tratamiento. El médico del estudio también le puede preguntar si quiere participar en la parte de seguimiento del estudio. Si se realiza un segundo estudio en base a este, usted puede aceptar continuar y la información acerca de su salud continuará siendo recolectada. El médico del estudio discutirá con usted las diferentes opciones para retirarse del estudio.

## **Costo de la participación**

No habrá ningún costo por su participación en este estudio.

Usted será responsable por el costo de su atención médica habitual, incluidos los procedimientos y/o medicamentos no relacionados con el estudio que su médico del estudio o su médico de cabecera requieran durante el estudio como parte de su atención médica habitual.

## **¿Me pagarán por participar en este estudio?**

No recibirá ningún pago por participar en este estudio.

## **Si participo en este estudio de Investigación, ¿Cómo se Protegerá mi privacidad? Confidencialidad**

Que se les permitirá el acceso directo a monitor(es), auditor(es), al CRI/CEI y a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) a los registros médicos originales del sujeto para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar una forma de consentimiento de informado escrita, el sujeto o su representante legalmente aceptado está autorizando dicho acceso.

- Los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad del sujeto se mantendrá confidencial.

Con su consentimiento, su médico familiar (médico general) será informado que usted decidió participar en este estudio de investigación.

Sus registros obtenidos mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, permanecerán estrictamente confidenciales en todo momento. Sin embargo, tendrán que estar disponibles para, los miembros del Comité de Ética Independiente y las Autoridades Médicas Regulatorias.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, el Investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal, y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ninguno de los reportes o publicaciones que resulten de este estudio.

## **¿A quién podré contactar si tengo preguntas?**

Antes de que usted firme este documento, deberá preguntar acerca de cualquier cosa que no haya entendido. El equipo del estudio responderá sus preguntas antes, durante y después del estudio. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada completamente o si no entiende la respuesta, por favor continúe preguntando hasta que esté satisfecho.

**No firme este formato a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.**

**SUS DERECHOS NO SON AFECTADOS BAJO NINGUNA  
LEY DE PROTECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**



**¿A quién poder contactar si tengo preguntas sobre mis derechos?**

Este Consentimiento ha sido revisado por Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y el Comité de Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

Si tiene alguna preocupación o queja acerca de este estudio o sobre cómo se está realizando, o alguna pregunta con respecto a sus derechos como un paciente de investigación, usted puede comunicarse al (01) 81 88882107

**FIRMAS:**

**Marcar con una X si se cumplió con lo que se menciona.**

He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el médico del estudio o el personal de la investigación acerca de dicha información el (Fecha) \_\_\_\_\_ a la hora (si es necesario) \_\_\_\_\_. (La hora es necesaria solamente si la información y el consentimiento fueron entregados el mismo día.)

He leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a mi satisfacción.

Consiento voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

**Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento, que tiene 6 páginas.**

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Hora (si es necesaria)\*

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante legalmente autorizado

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Firma del representante legalmente autorizado

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Hora (si es necesaria)\*

**Testigos Imparciales**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo Imparcial 1

\_\_\_\_\_  
Dirección del Testigo Imparcial 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo Imparcial 1

\_\_\_\_\_  
Fecha (dd-mmm-aa)

\_\_\_\_\_  
Hora

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo Imparcial 2

\_\_\_\_\_  
Dirección del Testigo Imparcial 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo Imparcial 2

\_\_\_\_\_  
Fecha (dd-mmm-aa)

\_\_\_\_\_  
Hora

**Persona que Obtiene el Consentimiento**

\_\_\_\_\_  
Nombre de la persona que condujo el Proceso del consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Hora (si es necesaria)\*

- **Certifico que me han entregado una copia de este documento firmado, así como he entregado una copia de mi identificación oficial.**

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

## **Apéndice 3. Cuestionario de Salud General (GHQ-28), General Health Questionnaire de Goldberg**

Las preguntas en este cuestionario hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante los **últimos meses**. Marque la columna correspondiente a su respuesta con una "X".

|    |   |  |   |   |   |
|----|---|--|---|---|---|
| A1 | ¿Se ha sentido perfectamente bien y en buen estado de salud?          | Mejor que siempre<br><input type="checkbox"/>      | Como siempre<br><input type="checkbox"/>        | Peor que siempre<br><input type="checkbox"/>  | Mucho peor que siempre<br><input type="checkbox"/>  |
| A2 | ¿Ha sentido que necesita "vitaminas" para sentirse mejor?             | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| A3 | ¿Se ha sentido decaído o cansado?                                     | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| A4 | ¿Se ha sentido enfermo?   | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| A5 | ¿Ha estado teniendo dolores de cabeza?                                | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| A6 | ¿Ha sentido pesadez o presión en su cabeza?                           | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| A7 | ¿Ha tenido bochornos?   | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B1 | ¿Ha perdido sueño por preocupaciones?                                 | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B2 | ¿Ha tenido problemas en seguir dormido una vez que ya se durmió?      | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B3 | ¿Se ha sentido bajo mucha presión?                                    | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B4 | ¿Ha estado de mal humor?  | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B5 | ¿Se ha sentido asustado o con pánico sin razón aparente?              | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B6 | ¿Se siente abrumado por las cosas?                                    | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| B7 | ¿Se ha sentido nervioso o alterado todo el tiempo?                    | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| C1 | ¿Se las ha arreglado para mantenerse ocupado?                         | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>        | No más de lo usual<br><input type="checkbox"/>  | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/> | Mucho menos de lo usual<br><input type="checkbox"/> |
| C2 | ¿Le toma más tiempo hacer las cosas?                                  | Más rápido de lo usual<br><input type="checkbox"/> | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| C3 | ¿Siente que está haciendo las cosas bien en general?                  | Mejor de lo usual<br><input type="checkbox"/>      | Lo mismo<br><input type="checkbox"/>            | Peor de lo usual<br><input type="checkbox"/>  | Mucho peor de lo usual<br><input type="checkbox"/>  |
| C4 | ¿Se siente satisfecho con la manera en que realiza sus actividades?   | Más satisfecho<br><input type="checkbox"/>         | Lo mismo<br><input type="checkbox"/>            | Menos satisfecho<br><input type="checkbox"/>  | Mucho menos satisfecho<br><input type="checkbox"/>  |
| C5 | ¿Ha sentido que está siendo útil?                                     | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>        | Lo mismo<br><input type="checkbox"/>            | Menos útil<br><input type="checkbox"/>        | Mucho menos útil<br><input type="checkbox"/>        |
| C6 | ¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?                             | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>        | Lo mismo<br><input type="checkbox"/>            | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/> | Mucho menos de lo usual<br><input type="checkbox"/> |
| C7 | ¿Ha disfrutado de sus actividades diarias?                            | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>        | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/> | Mucho menos de lo usual<br><input type="checkbox"/> |
| D1 | ¿Se ha sentido una persona sin valor?                                 | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| D2 | ¿Ha sentido que la vida no tiene esperanza?                           | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| D3 | ¿Ha sentido que la vida no vale la pena vivirla?                      | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| D4 | ¿Ha pensado en la posibilidad de dañarse?                             | No<br><input type="checkbox"/>                     | No lo creo<br><input type="checkbox"/>          | Lo he pensado<br><input type="checkbox"/>     | Si<br><input type="checkbox"/>                      |
| D5 | ¿Ha notado que no puede hacer cosas porque tiene malos los "nervios"? | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | Menos de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| D6 | ¿Ha deseado estar muerto?   | Para nada<br><input type="checkbox"/>              | No más de los usual<br><input type="checkbox"/> | Más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   | Mucho más de lo usual<br><input type="checkbox"/>   |
| D7 | ¿Ha cruzado por su mente la idea de quitarse la vida?                 | No<br><input type="checkbox"/>                     | No lo creo<br><input type="checkbox"/>          | Lo he pensado<br><input type="checkbox"/>     | Si<br><input type="checkbox"/>                      |

## **Apéndice 4. Escala de estrés de Holmes y Rahe: 43 acontecimientos estresantes. Holmes et al.**

Marque la casilla con una "X" si usted ha experimentado últimamente alguno de los siguientes acontecimientos en el **último año**:

|  |     |  |
|--|-----|--|
| 1. Muerte del cónyuge                              | 100 |  |
| 2. Divorcio  | 73  |  |
| 3. Separación matrimonial                          | 65  |  |
| 4. Encarcelamiento                                 | 63  |  |
| 5. Muerte de un familiar cercano                   | 63  |  |
| 6. Lesión o enfermedad personal                    | 53  |  |
| 7. Matrimonio                                      | 50  |  |
| 8. Despido del trabajo                             | 47  |  |
| 9. Paro  | 47  |  |
| 10. Reconciliación matrimonial                     | 45  |  |
| 11. Jubilación                                     | 45  |  |
| 12. Cambio de salud de un miembro de la familia    | 44  |  |
| 13. Drogadicción y/o alcoholismo                   | 44  |  |
| 14. Embarazo                                       | 40  |  |
| 15. Dificultades o problemas sexuales              | 39  |  |
| 16. Incorporación de un nuevo miembro a la familia | 39  |  |
| 17. Reajuste de negocio                            | 39  |  |
| 18. Cambio de situación económica                  | 38  |  |
| 19. Muerte de un amigo íntimo                      | 37  |  |
| 20. Cambio en el tipo de trabajo                   | 36  |  |
| 21. Mala relación con el cónyuge                   | 35  |  |
| 22. Juicio por crédito o hipoteca                  | 30  |  |
| 23. Cambio de responsabilidad en el trabajo        | 29  |  |
| 24. Hijo o hija que deja el hogar                  | 29  |  |
| 25. Problemas legales                              | 29  |  |
| 26. Logro personal notable                         | 28  |  |
| 27. La esposa comienza o deja de trabajar          | 26  |  |
| 28. Comienzo o fin de la escolaridad               | 26  |  |
| 29. Cambio en las condiciones de vida              | 25  |  |
| 30. Revisión de hábitos personales                 | 24  |  |
| 31. Problemas con el jefe                          | 23  |  |
| 32. Cambio de turno o de condiciones laborales     | 20  |  |
| 33. Cambio de residencia                           | 20  |  |
| 34. Cambio de colegio                              | 20  |  |
| 35. Cambio de actividades de ocio                  | 19  |  |
| 36. Cambio de actividad religiosa                  | 19  |  |
| 37. Cambio de actividades sociales                 | 18  |  |
| 38. Cambio de hábito de dormir                     | 17  |  |
| 39. Cambio en el número de reuniones familiares    | 16  |  |
| 40. Cambio de hábitos alimentarios                 | 15  |  |
| 41. Vacaciones                                     | 13  |  |
| 42. Navidades                                      | 12  |  |
| 43. Leves transgresiones de la ley                 | 11  |  |

PUNTUACIÓN TOTAL

$\geq 300$ : riesgo alto     
 150 a 299: riesgo moderado     
  $\leq 150$ : riesgo pequeño de enfermedad.

## **Apéndice 5. Escala de Estrés Percibido - *Perceived Stress Scale (PSS)* – versión completa 14 ítems.**

Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el **último mes**. En cada caso, por favor indique con una “X” cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

|  | Nunca             | Casi nunca | A veces                | A menudo | Muy a menudo       |
|--|-------------------|------------|------------------------|----------|--------------------|
| 1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?  | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 2. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?                                    | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?   | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?                                     | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida? | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?                              | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 7. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?   | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 8. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?                                   | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 9. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?  | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 10. En el último mes, ¿con que frecuencia se ha sentido que tenía todo bajo control?   | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 11. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?                   | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 12. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por hacer?  | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 13. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?   | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| 14. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?                             | 0                 | 1          | 2                      | 3        | 4                  |
| <b>Total</b> _____   | 0-13: estrés leve |            | 14-26: estrés moderado |          | 27-40: estrés alto |

- XLI Curso Anual de Actualización en Nefrología del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Cd. de Méx, México. 2013
- Curso de Metodología y Estadística Básica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Mexico City, Mexico. 2013.
- XV Foro Internacional de Medicina Crítica. Ventilación Mecánica, Sepsis y Tópicos Selectos. ITESM Campus CCM, INNSZ. Mexico City, Mexico. 2012.
- V Curso Intensivo de Introducción al Manejo de las Heridas. Fundación Nacional para la Enseñanza y la Investigación de la Dermatología AC. Hospital General Dr. Manuel GEA González. Mexico City, Mexico. 2012.

## PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS

---

- *Reactivación de uveítis anterior HLA-B27+ y su asociación con estrés emocional en México.* XXXIV. Cartel electrónico. Congreso Pan-Americano de Oftalmología. Cancun, Mexico. 2019.
- *Neovascularización coroidea en niños: reporte de un caso.* Presentación oral. XXXV Congreso Nacional de Residentes de Oftalmología. Mexico City, Mexico. 2019.
- *Hallazgos oftalmológicos clave en el diagnóstico de la distrofia miotónica.* Presentación oral. XXXIV Congreso Nacional de Residentes de Oftalmología. Cd. de México, Mexico. 2018.
- *Conjuntivitis mucopurulenta crónica recurrente secundaria al síndrome del fórnix gigante.* Cartel electrónico. XXXIV Congreso Mexicano de Oftalmología. Cd. De Monterrey, NL. 2018.
- *Uveítis secundaria a Borreliosis de Lyme en México.* Cartel electrónico. XXXIV Congreso Mexicano de Oftalmología. Cd. De Monterrey, NL. 2018
- *Tratamiento tópico con Interferón  $\alpha$ -2b en Neoplasia Escamosa de Superficie Ocular: Evidencia fotográfica en un caso.* Póster. XXIV Curso Internacional de Córnea y Cirugía Refractiva. Acapulco, Mexico. 2018.
- Hipertensión postrasplante renal prevalencia y mecanismos: reporte preliminar. IMIN. Cancún, Quintana Roo. 2013
- La regulación dimórfica sexual del cotransportador de NaCl en ratas depende de estrógenos, progesterona y prolactina. IMIN. Cancún, Quintana Roo. 2013

## PUBLICACIONES

---

**Uveítis asociada a Borreliosis de Lyme en México.** Revista Mexicana de Oftalmología. 2018 Jul 20. Alejandro Rodríguez-García, Isidora Arroyo-Garza, Beatriz E. Patiño-Ramirez. DOI: 10.24875/RMO.M18000039.

**Increased phosphorylation of the renal NaCl Cotransporter in male kidney transplant recipient patients with hypertension: a prospective cohort.** Am J Physiol Renal Physiol. 2015 Nov 2;309(10):F836-42. Epub 2015 Sep 2. María Castañeda-Bueno, Luz Graciela Cervantes-Perez, Lorena Rojas-Vega, Isidora Arroyo-Garza, Norma Vázquez, Erika Moreno, Gerardo Gamba.

**Ovarian Hormones and Prolactin Increase the Renal NaCl Cotransporter Phosphorylation.** Am J Physiol Renal Physiol. 2015 Apr 13;308(8):F799-808. Epub 2015 Jan 13. Lorena Rojas-Vega, Luis A Reyes-Castro, Victoria Ramírez, Rocío Bautista-Pérez, Chloe Rafael, María Castañeda-Bueno, Patricia Meade, Paola de Los Heros, Isidora Arroyo-Garza, Valérie Bernard, Nadine Binart, Norma A Bobadilla, Juliette Hadchouel, Elena Zambrano, Gerardo Gamba.

**Modulation of NCC activity by low and high  $K^+$  intake: Insights into the signaling pathways involved.** Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Jun 23;306(12):F1507-19. Epub 2014 Apr 23. Lorena Rojas-Vega, Aldo R Jiménez-Vega, Silvana Bazúa-Valenti, Isidora Arroyo-Garza, José Víctor Jiménez, Ruy Gómez-Ocádiz, Diego Luis Carrillo-Pérez, Erika Moreno, Luis E MoralesBuenrostro, Josefina Alberú, Gerardo Gamba.

## IDIOMAS Y HABILIDADES PROFESIONALES

---

- Español 100% oral y escrito.
- Inglés 100% oral y escrito. (TOEFL 607)
- Francés 40% oral y escrito.
- Alemán 20% oral y escrito.
- Hebreo 10% oral y escrito.
- Informática: Windows, MacOS, Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint), Internet, iMOVIE HD, Dream weaver, PhotoShop, MDConsult, UpToDate, PubMed