


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Evaluación Objetiva de Intervenciones de Reducción de Estrés Mediante Parámetros Fisiológicos: Eficacia y Personalización

*Tesis presentada para optar al grado de Doctora en Ingeniería Electrónica y
de Telecomunicación por la Universidad Autónoma de Barcelona*

Thaís Castro Ribeiro

Director:

Jordi Aguiló Llobet

Tutor:

Francesc Serra Graells

Departamento de Microelectrónica y Sistemas Electrónicos

Universidad Autónoma de Barcelona

CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

Octubre, 2023

Objective Assessment of Stress Reduction Interventions Through Physiological Parameters: Effectiveness and Personalization

*Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Electronic and
Telecommunication Engineering by Autonomous University of Barcelona*

Thaís Castro Ribeiro

Director:

Jordi Aguiló Llobet

Supervisor:

Francesc Serra Graells

Department of Microelectronic and Electronic Systems

Autonomous University of Barcelona

CIBER in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN)

October, 2023

AGRADECIMIENTOS

En todo este recorrido son muchas las personas a las que quiero agradecer. Algunos gestos, aunque pequeños, pueden tener gran impacto en la vida del otro, y cuando simplemente los haces sin desear nada en cambio, son de las cosas más nobles que el ser humano puede ofrecer.

En primer lugar, a mi director de tesis, Jordi Aguiló, a quien tengo una inmensa gratitud, desde nuestro primero contacto, hasta los días más difíciles de esta trayectoria. Jordi siempre me ha prestado su apoyo y comprensión, como también me ha motivado, orientado y puesto los deberes para que creciera y llegara hasta aquí. Es por él, por sus ideas y por su empeño que yo y muchos otros pudimos agrandar nuestro conocimiento y subir este escalón en la vida académica. ¡Mil gracias!

A mi compañera de trabajo, Esther, con quien siempre he podido contar, explicarle mis inquietudes, compartir todas mis dificultades y, claro, mis alegrías. Gracias por estar a mi lado y siempre, pacientemente, ayudarme en todo lo que necesité a lo largo de estos años.

A Sira, que siempre ha sido tan amable, y quien me acogió con todo su corazón, me motivando, me enseñando y que, con su manera tan sincera, me ha hecho el camino más ligero. Sin ella mucho de lo realizado este trabajo no habría sido posible. Muchas gracias por todo el ánimo. Nunca lo olvidaré.

Quiero agradecer también a tantas otras personas que colaboraron de forma directa o indirecta para la conclusión de este trabajo. Mis más sinceras gracias a Carlos, Pau, Beatriz, Llorenç, Raquel, Jorge Mario, Rosa, Sara, Laura y a todos los participantes de los estudios realizados, especialmente los sanitarios que trabajaron incansablemente por todos nosotros en la pandemia de COVID-19.

A mi familia y mis amigos, que, en todos los momentos, me han apoyado, secado mis lágrimas y me hecho ver más allá del cansancio y de los obstáculos por el camino. Tantas personas me ayudaron a lo largo del camino, sea con el idioma, con la experiencia y sabiduría, escuchándome o haciéndome dar buenas risas. Con vosotros pude apreciar el camino, celebrar cada pequeño éxito y no solo esperar llegar a la meta para hacerlo. Mis más sinceras gracias a todos y todas.

A mi madre, que es la persona a quien debo la vida, que ha dedicado todos sus esfuerzos para ofrecerme la mejor enseñanza, me ha mostrado los más importantes valores y siempre ha sido mi mayor incentivadora en TODO lo que demostraba querer en la vida. Ella, que ha cruzado el océano para venir a darme el soporte en esta etapa final, y permitirme finalizar la tesis en plenas vacaciones escolares. Nadia más sería capaz de hacerlo. No tengo palabras para agradecerte, “mãe”. Y a mi abuela, la yaya con el corazón más grande y puro que he conocido en mi vida, que me donó su tiempo, me cuidó y mimó por tantos años en los que pude vivir a su lado (prácticamente 27). Que afortunada soy por tenerlas en mi vida, son parte de mi estructura y sin ellas hubiera sido imposible.

A mi marido, que nunca me ha soltado la mano, que es mi compañero de vida. Él que fue el responsable por venirnos a España y que tanto me animó para que empezara el doctorado. Él que es mi brazo, el mejor padre, con quien siempre puedo contar para poder dedicarme tantas horas y cumplir con todas las tareas que involucraron este trabajo. Él que siempre estuvo ahí para escucharme, que me transmite la calma que necesito para centrarme y seguir adelante.

Y como no, a mis hijos. Ellos no tienen ni idea de la fuerza y ganas que me regalan a cada día. No fuera por tantos desafíos que la maternidad ya impone, todavía elegí un camino que me desafía aún más en tantos aspectos. Pero cada sonrisa, cada mirada, cada paso dado, y tener la oportunidad de acompañarlos de cerca es lo que me mueve. Es por el amor incondicional que conocí a través de vosotros que os dedico esta tesis y todo lo que venga a hacer en mi vida. Lucca y Nicolas, os quiero de todo mi corazón.

Aprende a ser feliz con lo que tienes mientras persigues todo lo que quieres.

(Jim Rohn)

ÍNDICE

Resumen y conclusiones principales.....	1
Abstract and main conclusions.....	3
I. Introducción	5
1. Estrés y salud mental.....	7
1.1. Definición de estrés.....	8
1.2. Fisiología del estrés.....	10
1.2.1. Estrés agudo vs. Estrés crónico	14
1.3. Importancia de acciones para la salud mental	15
2. Valoración del nivel de estrés	16
2.1. Cuestionarios psicométricos.....	16
2.2. Indicadores bioquímicos	17
2.3. Señales electrofisiológicas	18
2.3.1. Electrocardiograma (ECG).....	18
2.3.2. Fotoplestismografía (PPG).....	20
2.3.3. Respiración.....	20
2.3.4. Actividad electrodérmica (EDA).....	21
2.3.5. Temperatura cutánea (ST).....	21
2.4. Modelos multiparamétricos.....	21
2.5. Importancia de una herramienta fiable	22
3. Intervenciones de reducción de estrés.....	22
3.1. Farmacológicas.....	23
3.2. No farmacológicas.....	24
3.2.1. Biofeedback.....	24
3.2.2. Mindfulness.....	27
3.2.3. Otras	30
II. Justificación del estudio	31
III. Hipótesis y objetivos	32
4. Hipótesis.....	32
5. Objetivos	32
5.1. Objetivos específicos.....	32
IV. Metodología	33
6. Procedimiento experimental.....	33
7. Parámetros fisiológicos	34
7.1. Tratamiento y procesado de las señales electrofisiológicas	34
7.2. Preparación de los parámetros fisiológicos para los análisis estadísticos	39

8.	Análisis estadísticos	39
V.	Validación de la medida de eficacia de intervenciones de reducción de estrés	40
9.	Estudio 1: Protocolo de Biofeedback para trabajadores sanitarios	42
9.1.	Estado del arte	42
9.2.	Objetivo del estudio	42
9.2.1.	Objetivos específicos.....	42
9.3.	Diseño del estudio	42
9.4.	Participantes	42
9.5.	Variables de estudio	43
9.6.	Protocolo Experimental.....	45
9.6.1.	Medición de las respuestas fisiológicas.....	46
9.6.2.	Intervención con biofeedback	47
9.7.	Análisis estadísticos	48
9.8.	Resultados	49
9.8.1.	Análisis descriptivo	49
9.8.2.	Resultados objetivo 1: Eficacia de la intervención según los cuestionarios psicométricos.....	50
9.8.3.	Resultados objetivo 2 y 3: Eficacia de la intervención según los modelos multiparamétricos y parámetros fisiológicos	52
9.9.	Discusión.....	56
9.9.1.	Limitaciones	57
10.	Estudio 2: Protocolo de Mindfulness para niños diagnosticados con TDAH	59
10.1.	Estado del arte	59
10.2.	Objetivo del estudio	60
10.2.1.	Objetivos específicos.....	60
10.3.	Diseño del estudio	61
10.4.	Participantes	61
10.5.	Variables del estudio	62
10.6.	Protocolo Experimental.....	64
10.6.1.	Niños diagnosticados TDAH: Grupo T y Grupo M	64
10.6.2.	Niños desarrollo típico (Grupo C).....	65
10.7.	Análisis estadísticos	66
10.8.	Resultados	67
10.8.1.	Análisis descriptivo	67
10.8.2.	Resultados objetivo 1: Comparación parámetros fisiológicos	69
10.8.3.	Resultados objetivo 2: Diseño del modelo	72

10.8.4.	Resultados objetivo 3: Eficacia de intervenciones mindfulness y tratamiento habitual	75
10.9.	Discusión	79
10.9.1.	Limitaciones	80
11.	Registro de señales utilizando un wearable: Estudio de fiabilidad	82
11.1.	Selección del dispositivo wearable	82
11.2.	Recogida de datos	83
11.3.	Procesado y análisis de datos	83
11.4.	Resultados	83
11.4.1.	Frecuencia cardiaca (HR)	83
11.4.2.	Temperatura	85
11.4.3.	EDA	86
11.5.	Discusión	87
VI.	Principales aportaciones y conclusiones	90
12.	Principales resultados	90
13.	Conclusiones	93
14.	Investigación futura	93
	Conclusions	95
	Referencias	96
	Contribuciones científicas	112
	Anexos	114
	Estudio 1	114
	Estudio 2	129

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Vulnerabilidad individual y los estresores experimentados a lo largo de la vida.....	8
Figura 2.	Ilustración de las ramas simpática y parasimpática del SNA.....	12
Figura 3.	Respuesta fisiológica al estrés y sus factores de influencia	14
Figura 4.	Ilustración del complejo QRS del ECG y la HRV	19
Figura 5.	Esquema de diseño del procedimiento experimental general.....	33
Figura 6.	Esquema del protocolo experimental de 5 sesiones de biofeedback	46
Figura 7.	Esquema del protocolo medición de respuestas fisiológicas.....	47
Figura 8.	Organización e instrumentación utilizada en el protocolo HRV-BF.....	48
Figura 9.	Clasificación de gravedad según puntos de corte de los cuestionarios psicométricos .	51
Figura 10.	Diagrama de cajas del nivel de estrés crónico según el ESBSm	52
Figura 11.	Diagrama de cajas de parámetros HRV y PAT según las etapas y condiciones.....	54
Figura 12.	Diagrama de cajas de parámetros de EDA y ST según las etapas y condiciones	55
Figura 13.	Diagrama de cajas de la FR y del modelo ES3A según las etapas y condiciones	55
Figura 14.	Procedimiento experimental utilizado para el Grupo C y los niños TDAH	66
Figura 15.	Desempeño del modelo de clasificación TDAH (TDAHmod).....	74
Figura 16.	Diagrama de cajas de las puntuaciones del modelo para los diferentes grupos.....	76
Figura 17.	Diagrama de cajas de las puntuaciones del modelo según presentación TDAH	77
Figura 18.	Empatica E4 wristband y sus respectivos sensores	82
Figura 19.	Regresión lineal HR por el dispositivo NeXus y la E4 (Estudio 1).....	84
Figura 20.	Regresión lineal HR por el dispositivo NeXus y la E4 (Estudio 2).....	84
Figura 21.	Gráficos representativos de dos patrones distintos de temperatura	86
Figura 22.	Gráficos representativos de dos patrones distintos de EDA	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Parámetros fisiológicos extraídos de las señales electrofisiológicas.....	37
Tabla 2.	Características sociodemográficas, clínicas y laborales de la población estudiada	49
Tabla 3.	Comparación PRE-POST respecto a los cuestionarios psicométricos	51
Tabla 4.	Comparaciones PRE-POST respecto los parámetros fisiológicos en Baseline	53
Tabla 5.	Características sociodemográficas y psicométricas del Grupo C y del TDAH_pre	67
Tabla 6.	Características específicas respecto a los grupos TDAH: Grupo M y Grupo T	68
Tabla 7.	Parámetros fisiológicos del Grupo C y del TDAH_pre en Baseline y Estresor	70
Tabla 8.	Reactividad al estrés del Grupo C y el TDAH_pre	72
Tabla 9.	Efectos sexo y edad en el modelo antes y después del ajuste con PSM.....	73
Tabla 10.	Parámetros y coeficientes del modelo final (TDAHmod)	74
Tabla 11.	Matriz de confusión del modelo: observaciones reales y predicciones del modelo	75
Tabla 12.	Características clínicas PRE y POST-intervención para los Grupos M y T	78
Tabla 13.	Temperatura medida en por el Medicom y la E4.....	85
Tabla 14.	EDA medida en por el Medicom y la E4.....	86

LISTA DE ABREVIACIONES

ADHD-RS-IV	Escala de evaluación de intensidad de los síntomas TDAH
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
CHIP	Perfil de salud infantil para evaluar la calidad de vida
DESR	Desregulación emocional
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
ECG	Electrocardiograma
EDA	Actividad electrodérmica
ES3A	Modelo de estrés agudo
ESBSm	Modelo de estrés crónico
FR	Frecuencia respiratoria
HF	Parámetros relacionados a la banda de alta frecuencia de la HRV
HPA	Eje hipotalámico-pituitario-adrenal
HR	Frecuencia cardíaca
HRV	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
HRV-BF	Biofeedback de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
LF	Parámetros relacionados a la banda de baja frecuencia de la HRV
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAT	Tiempo de llegada de pulso
PCL-5	Cuestionario para evaluar síntomas de Trastorno de Estrés Postraumático
PHQ-9	Cuestionario para evaluar síntomas de depresión
PPG	Fotopleletismografía
PSS	Escala de Estrés Percibido
Resp	Respiración
SCARED	Escala de Ansiedad para Niños
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Parasimpático
SNS	Sistema Nervioso Simpático
ST	Temperatura cutánea
STAI	Cuestionario para evaluar estado de ansiedad (STAI-S) y rasgo (STAI-T)
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TDAHmod	Modelo construido en el estudio con niños TDAH
TEPT	Trastorno de Estrés Postraumático
VASS	Escala Visual Análoga de Estrés

RESUMEN Y CONCLUSIONES PRINCIPALES

El estrés es una respuesta fisiológica y adaptativa que genera el individuo cuando se enfrenta a situaciones percibidas como amenazantes, de forma que, una vez cesado el estímulo desencadenante, se restablece el equilibrio del cuerpo (homeostasis). Sin embargo, cuando esta respuesta se activa con frecuencia, persiste durante un período prolongado o no logra ajustarse al estímulo que la genera, puede convertirse en una condición patológica, conocida como estrés crónico. El estrés crónico puede favorecer la manifestación de enfermedades tanto físicas como mentales o incluso generarlas, con lo que actualmente representa un problema de salud pública con gran impacto económico, sanitario y social.

Ante este escenario, la identificación temprana del estrés es crucial para poder ofrecer programas de educación emocional e intervenciones de reducción de estrés en el momento adecuado, enseñando estrategias apropiadas para manejarlo y que ayuden a prevenir las consecuencias físicas, cognitivas y emocionales derivadas del estrés crónico.

En la práctica clínica actual se utilizan terapias farmacológicas y no farmacológicas para reducir el estrés. Entre las no farmacológicas podemos destacar el biofeedback, que tiene como objetivo modular las respuestas fisiológicas, como la reducción de la frecuencia respiratoria a través de ejercicios específicos, y el mindfulness, que es una técnica de meditación que ayuda a aumentar la conciencia en el momento presente y reducir las respuestas automáticas.

El objetivo de esta tesis es evaluar objetivamente la eficacia de estas intervenciones de reducción de estrés a través de modelos multiparamétricos compuestos por un conjunto de parámetros fisiológicos, con la finalidad de ayudar a los profesionales de la salud a elegir el tratamiento más asertivo en su práctica clínica. Para validar experimentalmente la metodología de evaluación de la eficacia de las intervenciones que se propone, se han diseñado y realizado dos estudios piloto. Paralelamente, se ha aplicado la misma metodología de registro de señales electrofisiológicas con un dispositivo de grado médico y también con un dispositivo wearable para estudiar el grado de fiabilidad de los datos obtenidos con este último.

El primer estudio piloto realizado consistió en un protocolo de 5 sesiones de biofeedback de variabilidad de la frecuencia cardíaca previamente descrito en la literatura, que se aplicó a una población de profesionales sanitarios en primera línea durante la pandemia de COVID-19. Tras la intervención de biofeedback se observó una mejoría en el estrés percibido tanto a través de cuestionarios psicométricos considerados el *gold standard* actual, como mediante un modelo multiparamétrico de estrés crónico. De igual manera, también se observó una reducción de la frecuencia respiratoria y un incremento en algunos parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

El segundo estudio piloto consistió en evaluar los efectos de una intervención basada en mindfulness en una población de niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). En este caso, se investigaron los parámetros fisiológicos más representativos para discriminar a los niños diagnosticados con TDAH de aquellos con un neurodesarrollo típico para construir un modelo predictivo. Según el modelo las intervenciones, mindfulness y tratamiento habitual, no fueron eficaces para producir cambios fisiológicos significativos. Se encontró un efecto moderador respecto a la presentación TDAH, indicando que los niños inatentos tienden a presentar una mejoría más pronunciada respecto a los de presentación combinada o hiperactivo-impulsiva para ambas intervenciones.

Para dar un primer paso en la automatización del procedimiento de medida, se analizaron las señales registradas por un dispositivo wearable para investigar la posibilidad de replicar el procedimiento propuesto. Los resultados mostraron que todavía hay aspectos limitantes relacionados con la fiabilidad y precisión de la tecnología portable, relacionados principalmente con el sitio de medición de los sensores incorporados en el reloj, la variabilidad de respuestas entre individuos, la susceptibilidad a los artefactos de movimiento y la frecuencia de muestreo que no puede ser personalizada. Sin embargo, la construcción de un nuevo modelo que considere estas particularidades puede ser la estrategia más adecuada para conseguir medir el nivel de estrés con calidad similar a la que proporcionan los dispositivos médicos sofisticados.

Las valoraciones realizadas a partir de los modelos basados en parámetros fisiológicos utilizados en esta tesis fueron corroboradas por los resultados de cuestionarios psicométricos utilizados habitualmente en la práctica clínica, validando así la metodología utilizada. Los resultados de los estudios piloto indican que intervenciones como el biofeedback y el mindfulness disminuyen el nivel de estrés crónico o mejoran la sintomatología de trastornos de salud mental, como el estrés, la ansiedad, depresión y el TDAH. Por lo tanto, el procedimiento propuesto permite valorar objetivamente la eficacia de una intervención de reducción de estrés y puede ser aplicado en estudios más amplios y en otros contextos.

Con el objetivo de avanzar en este campo, se propone dirigir futuras investigaciones específicamente al estudio de la fiabilidad y precisión de las medidas a partir de wearables, buscando realizar la migración definitiva a dispositivos de este tipo. La monitorización pasiva que pueden realizar permitirá su utilización por profesionales de salud para hacer el seguimiento de la evolución de pacientes de forma continua, generando indicadores de salud física y mental en un contexto de vida real.

ABSTRACT AND MAIN CONCLUSIONS

Stress is a physiological and adaptive response generated by the individual facing situations perceived as threatening. This response is designed to restore the body's balance (homeostasis) once the triggering stimulus has ceased. However, when this response is frequently triggered, persists over an extended period or fails to properly adjust to the stimulus that generates it, it can develop into a pathological condition known as chronic stress. Chronic stress has the potential to contribute to the onset of both physical and mental diseases, and in some cases, it can even be a primary causal factor. Currently, chronic stress represents a significant public health concern due to its huge economic, medical and social impact.

Given this scenario, the early identification of stress is crucial to be able to offer emotional education programs and stress reduction interventions at the right time, teaching appropriate strategies to manage it and help prevent the physical, cognitive and emotional consequences derived from chronic stress.

In current clinical practice, pharmacological and non-pharmacological therapies are used to reduce stress. Among the non-pharmacological approaches, we can highlight biofeedback, which aims to modulate physiological responses, such as reducing respiratory rate through specific exercises, and mindfulness, which is a meditation technique that helps increase awareness in the present moment and reduce automatic responses.

The aim of this thesis is to objectively evaluate the effectiveness of these stress reduction interventions through multiparametric models composed of a set of physiological parameters, in order to help health professionals, choose the most assertive treatment in their clinical practice. To experimentally validate the proposed methodology to assess the intervention effectiveness, two pilot studies have been designed and conducted. In parallel, the same methodology for recording electrophysiological signals has been applied with a medical-grade device and using a wearable device to study the degree of reliability of the data obtained.

The first pilot study consisted of a 5-session heart rate variability biofeedback protocol previously described in the literature that was applied to a sample of frontline healthcare professionals working during on COVID-19 pandemic. After the biofeedback intervention, an improvement in perceived stress was observed through psychometric questionnaires, currently considered as the current gold standard, as well as a reduction in the level of stress through a multiparameter model of chronic stress. A reduction in respiratory rate and an increase in heart rate variability parameters after the intervention were also found.

The second pilot study aimed to evaluate the effects of a mindfulness-based intervention in a population of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). In this case, the most representative physiological parameters were investigated to discriminate children diagnosed with ADHD from those with typical neurodevelopment to build a predictive model. According to the model, the mindfulness-based intervention and the treatment as usual, were not effective in producing significant physiological changes. However, a moderating effect was found regarding ADHD presentation, indicating that inattentive children tend to have a more pronounced improvement compared to those with a combined or hyperactive-impulsive presentation for both interventions.

To take a first step towards the automation of the measurement procedure, the wearable recorded signals were analyzed to investigate the possibility of replicating the proposed procedure. The results showed that there are still limiting aspects related to the reliability and accuracy of wearable technology, mainly related to the measuring site of the sensors incorporated in the wristband, the susceptibility to motion artifacts and the fixed sampling rate that cannot be customized. However,

the construction of a new model that considers these particularities may be the most appropriate strategy to measure the level of stress with a similar quality provided by the sophisticated medical devices.

The assessments made from the models based on physiological parameters used in this thesis were corroborated by the results of psychometric questionnaires commonly used in clinical practice, thus validating the methodology used. The results of pilot studies indicate that interventions such as biofeedback and mindfulness decrease the level of chronic stress or improve the symptomatology of mental health disorders, such as stress, anxiety, depression and ADHD. Therefore, the proposed procedure allows to objectively assess the efficacy of a stress reduction intervention and can be applied in larger studies and other contexts.

With the purpose to advance in this field, we propose to conduct future research to specifically study the reliability and precision of measurements made by wearables to migrate definitely to these devices. The passive monitoring performed by these devices will allow their use by health professionals to continuously follow-up their patients, generating physical and mental health indicators in a real-life context.

I. INTRODUCCIÓN

Esta tesis, titulada “Evaluación Objetiva de Intervenciones de Reducción de Estrés Mediante Parámetros Fisiológicos: Eficacia y Personalización”, tiene como objetivo encontrar, proponer y validar un procedimiento objetivo y no invasivo útil para valorar la eficacia de intervenciones de reducción de estrés. El procedimiento que se propone se basa en la medición del nivel de estrés a partir de modelos multiparamétricos compuestos por parámetros fisiológicos. La validación toma como referencia el *gold standard* utilizado en la práctica clínica actual y las valoraciones de los modelos antes y después de la intervención. Se realizaron dos estudios piloto y se valoraron dos intervenciones distintas: biofeedback en trabajadores sanitarios durante la pandemia COVID-19 y mindfulness en niños diagnosticados con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

Esta memoria, en la que se explica el trabajo de tesis realizado, se estructura en 6 capítulos e incluye además las referencias bibliográficas utilizadas en el estudio, las referencias de las publicaciones a propósito del trabajo realizado y anexos en los que se da información acerca de los cuestionarios utilizados y de algunos datos que, para facilitar la lectura y el razonamiento, no se han incluido directamente en la memoria.

En el **Capítulo I. Introducción** se hace una revisión bibliográfica y se describen los conceptos teóricos más importantes para el trabajo desarrollado en esta tesis, en particular se adopta la definición de estrés como la respuesta corporal ante un estímulo externo o interno que se interpreta como amenaza y se detalla cómo, dependiendo de la duración e intensidad del estímulo se provocan cambios a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y fisiológicos, que pueden afectar en la salud física y mental. Por la complejidad del tema, se revisan definiciones de diferentes campos para proporcionar una comprensión lo más clara posible del estrés, las formas de valorarlo e intervenciones propuestas para reducirlo.

El **Capítulo II. Justificación del estudio**, sigue las pautas marcadas por la OMS en esta materia para explicar la importancia del estrés y sus implicaciones sociales, humanas y para la salud física y mental, así como sus consecuencias económicas y de salud pública global. Fijado el contexto, en este capítulo se establecen las grandes líneas que sigue el estudio que constituye esta tesis poniendo de manifiesto la necesidad de poder realizar valoraciones cuantitativas, objetivas, fiables y continuas del “estado mental” como primer paso para un mejor conocimiento del mismo, de los trastornos de salud mental, del concepto de bienestar y de las relaciones cruzadas entre estado físico y estado mental.

En el capítulo siguiente, **Capítulo III. Hipótesis y objetivos**, se explicita la hipótesis de partida que se pretende demostrar a lo largo del estudio y los objetivos que se persiguen para conseguirlo. Finalmente se detallan los cinco objetivos específicos que propone alcanzar la investigación.

Como su nombre indica, en el **Capítulo IV. Metodología** se describe la metodología general que se sigue en esta tesis. Principalmente consiste en basar la parte experimental en la realización de valoraciones PRE y POST las intervenciones que se desarrollan experimentalmente. Estas valoraciones se realizan utilizando, por una parte, los *gold standard* de aplicación clínica habitual y por otra, la realizada a partir del registro de señales electrofisiológicas con buscando conseguir la facilidad, objetividad, continuidad, fiabilidad y repetitividad que se pretenden. Además, se describen las señales electrofisiológicas utilizadas, el tratamiento y procesamiento de las mismas. Finalmente, se describe también la extracción y selección de los parámetros fisiológicos que intervendrán en la construcción de los modelos, así como su preparación para facilitar el análisis estadístico del conjunto.

El **Capítulo V. Validación de la medida de eficacia de intervenciones de reducción de estrés** describe la parte experimental realizada en cada uno de los dos estudios realizados.

En el primero de ellos, **Estudio 1. Protocolo de Biofeedback para trabajadores sanitarios**, se describe el estudio realizado en una población de sanitarios de primera línea de atención durante la pandemia de COVID-19 y que mostraban síntomas inequívocos de afectación mental. Se argumenta y describe la valoración pre-post realizada después de la aplicación de cinco sesiones de biofeedback. En este capítulo se describe también los cuestionarios tomados como referencia en estrés, ansiedad, depresión, y riesgo de estrés postraumático. Se explican los modelos utilizados para valoración de la eficacia de la intervención, se expone en detalle el protocolo utilizado, se muestran y discuten los resultados alcanzados.

En el **Estudio 2. Protocolo de Mindfulness para niños diagnosticados con TDAH**, se presenta el estudio realizado en una muestra de niños recién diagnosticados de TDAH que se dividen aleatoriamente en dos grupos. A uno de ellos se les aplicó el tratamiento habitual (refuerzo escolar, ayuda psicológica, etc), mientras que al segundo grupo recibió una intervención basada en mindfulness. Un tercer grupo de niños con neurodesarrollo típico se toma como referencia. En este apartado se describen el detalle del protocolo utilizado, los cuestionarios tomados como referencias, el desarrollo de un modelo predictivo de TDAH que fue utilizado para valorar la eficacia de las intervenciones, se indican y discuten los resultados encontrados.

En un tercer apartado en este capítulo, **Registro de señales utilizando un wearable**, se explican los requisitos impuestos para la selección del wearable. Se analizan las señales obtenidas en los estudios experimentales en los que se han utilizado. Se comparan algunos de los parámetros obtenidos, básicamente los correspondientes a frecuencia cardíaca, temperatura cutánea y EDA, con los dispositivos de grado médico con los que se trabajaba simultáneamente. Al final de este apartado se discuten los resultados obtenidos y se proponen nuevas líneas de trabajo para un futuro.

Por último, en el **Capítulo VI. Principales aportaciones y conclusiones**, se detalla el cumplimiento de cada de los objetivos planteados en un resumen de lo que se consideran los principales resultados en esta tesis, se relatan las que se consideran conclusiones más relevantes del resultado de la investigación y finalmente se trazan las líneas principales de evolución de la investigación en este terreno, así como los resultados que pueden esperarse de ello.

1. ESTRÉS Y SALUD MENTAL

En los últimos años la salud mental se ha convertido en una preocupación global al punto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado los trastornos de salud mental y el estrés como la epidemia del siglo XXI. La prevalencia en trastornos de ansiedad, depresión, estrés patológico y otras enfermedades relacionadas con el estrés se ha incrementado notablemente. Según la OMS, la salud mental es una parte integral de nuestra salud y bienestar general y un derecho humano básico, no obstante, la mayoría de las personas que padecen de enfermedades mentales no reciben el tratamiento adecuado y los servicios especializados carecen de recursos económicos. El estrés, que es un importante factor precipitante, está asociado con varios problemas médicos y sociales, y estos problemas están afectando gravemente la salud y el bienestar no solo de los adultos sino también de los niños y jóvenes [1].

El estrés, visto como una reacción protectora y adaptativa, es esencial para la vida humana. Para mantener la homeostasis, nuestro cuerpo libera hormonas (p. ej., cortisol, adrenalina y noradrenalina) y activa el sistema nervioso autónomo (ANS) y el sistema nervioso central para permitirnos responder a las actividades cotidianas (ver con detalle en el apartado 1.2). Esta respuesta al estrés, que provoca cambios fisiológicos, inmunitarios y metabólicos (descritos también como alostasis) [2], es considerada normal siempre que se "encienda" y se "apague" de una manera equilibrada cuando el estresor ya no está presente. Sin embargo, cuando esto no sucede y la respuesta se prolonga en el tiempo, va generando efectos negativos acumulativos, lo que llamamos estrés crónico (o también referido como sobrecarga alostática) [3]. El estrés crónico aumenta la probabilidad de que el individuo no tenga los recursos para enfrentarse de manera eficiente a los problemas del día a día, lo que aumenta el riesgo de desarrollar diferentes enfermedades como eventos cardiovasculares, efectos sobre la inmunidad e incluso aumento de la mortalidad por cualquier causa [4–6].

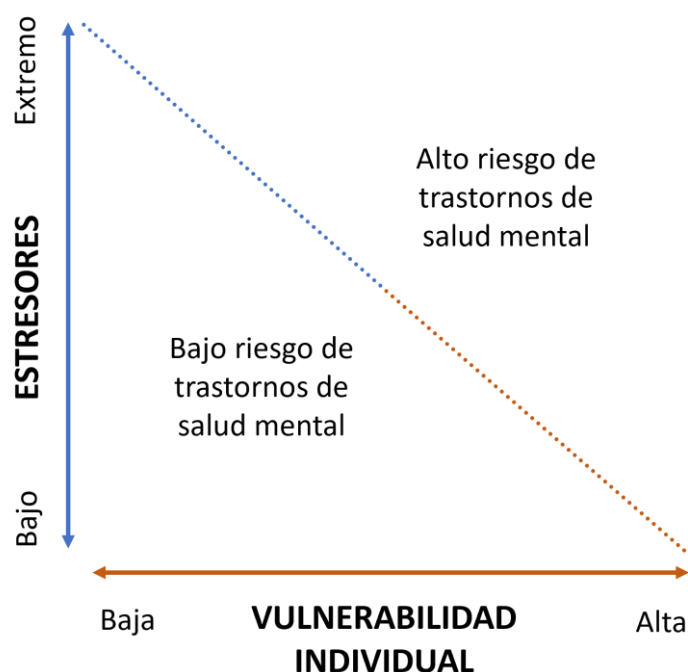
Según la OMS, nuestra salud mental viene determinada por una interacción compleja y dinámica entre factores psicológicos individuales (p. ej., genéticos, experiencias de la vida temprana, autorregulación), familiares y comunitarios (p. ej., relaciones familiares, participación en actividades de relevancia y nivel socioeconómico), y estructurales (p. ej., infraestructura, características ambientales y aspectos culturales).

La relación entre la experiencia de eventos estresantes de la vida y el inicio de la depresión está consistentemente reportada en la literatura, con datos que sugieren que aproximadamente 50% de las personas diagnosticadas de depresión han sufrido un estrés severo previo [7]. Los eventos negativos tempranos, como el abuso infantil, tienen un mayor impacto por ser ésta una etapa crítica de desarrollo, y se asocian con mayor vulnerabilidad y prevalencia de enfermedades físicas y mentales, e incluso mortalidad temprana [8]. Por otro lado, aunque algunas situaciones son universalmente consideradas estresantes (p.ej., la muerte de un familiar), el nivel de estrés experimentado dependerá de las características de personalidad y procesos individuales, que le condicionarán su percepción de estrés (esquema ilustrado en la Figura 1).

Los datos previamente explorados nos subrayan la necesidad de enfoques integrados que aborden tanto estrategias de manejo del estrés como el tratamiento adecuado en los trastornos de salud mental preexistentes para que no alcancen mayores grados de severidad. Los avances en el conocimiento sobre las vías cerebrales involucradas en la respuesta al estrés han contribuido al desarrollo de intervenciones específicas que tienen como objetivo modular estos procesos neuronales, como el mindfulness y las terapias cognitivo-conductuales. En relación a los mecanismos fisiológicos, el biofeedback es una de las intervenciones que se destacan por facilitar la modulación de respuestas fisiológicas específicas y la posibilidad de personalización. Al reconocer que las personas responden de manera diferente, se están explorando el uso de biomarcadores para adaptar las intervenciones a

las necesidades específicas de un individuo. Este enfoque promete optimizar los resultados del tratamiento y mejorar la salud mental a largo plazo.

Figura 1. Vulnerabilidad individual y los estresores experimentados a lo largo de la vida



Reproducida del informe de la OMS: World mental health report: transforming mental health for all (2022).

La tecnología también juega un papel importante en el estado actual de la investigación sobre el estrés y la salud mental. Las intervenciones de salud en formato digital ofrecen herramientas accesibles para el manejo del estrés y la psicoeducación. Estas tecnologías ofrecen posibilidad de soporte remoto e intervenciones personalizadas, lo que amplía el alcance de los servicios de salud mental a la población. De la misma forma, los dispositivos inteligentes (wearables) permiten una monitorización continua y pasiva de los pacientes, un seguimiento más cercano y a la vez menos intrusivo de la evolución, facilitan la detección de eventos indeseados a través de cambios fisiológicos, de actividad o de comportamiento y permiten así intervenir de manera temprana.

En conclusión, la investigación en el campo de la salud mental y el estrés ha avanzado bastante en los últimos años. El principal enfoque es realizar un diagnóstico precoz y poder establecer estrategias terapéuticas tempranas o incluso preventivas. Las distintas estrategias de tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos necesitan continuar siendo investigadas para que sea posible evaluar su eficacia de una manera objetiva. Sin embargo, todavía se carece de procedimientos de medición precisos y objetivos que permitan valorar el estrés y, a la vez, la eficacia de las intervenciones. Actualmente, esto se hace mayoritariamente a través del juicio clínico de un profesional o a través de cuestionarios validados pero relacionados a sesgos subjetivos.

1.1. Definición de estrés

Etimológicamente la palabra estrés proviene del término inglés *stress*, que significa “tensión” o “presión”, y este del latín *stringere* que significa “apretar” o “estrechar”. A día de hoy el estrés carece de una definición universal y ha sido motivo de debate desde su primero uso en el campo biomédico en 1950 por Hans Selye. El término estrés es habitualmente utilizado tanto por la

comunidad científica como de forma coloquial para referirse a aspectos relacionados pero distintos. Por ejemplo, a veces “estrés” es relacionado a acontecimientos adversos de la vida, como la muerte de un familiar, lo que serían en realidad **factores estresantes** o **estresores**. De otra forma, “estrés” también se aplica para referirse a las reacciones cognitivas, emocionales y biológicas que provocan tales situaciones, lo que hace referencia más precisamente a la **respuesta al estrés**. Para una comprensión más integral del estrés y los mecanismos relacionados, a continuación, se explicará más sobre su origen y los conceptos más relevantes.

El estrés tiene origen en los fenómenos estudiados por la ingeniería y la física de materiales en el siglo XVII. Inicialmente aparece el concepto estrés para referirse al conjunto de fuerzas que ejercen entre sí las partículas de un material contribuyendo decisivamente a mantener su forma. Cuando una fuerza externa actúa sobre el material, estas fuerzas se redistribuyen para "oponerse" a la acción de la misma y "mantener" su forma en lo posible. El cuerpo adquiere una forma ligeramente distinta logrando una nueva situación de equilibrio y si la acción cesa el cuerpo recupera su estado normal. Para cada cuerpo existe una relación lineal entre la fuerza aplicada y la deformación que sufre (ley de Hooke de los cuerpos elásticos). Para cada cuerpo, existe también un valor de la fuerza a partir del cual el cuerpo ya no recupera su forma original, sino que conserva de manera permanente una cierta deformación, es lo que se conoce como límite elástico. Como característica de cada material tenemos también el límite de rotura, el valor de la fuerza externa superado el cual las fuerzas entre las partículas no son suficientes para mantener el equilibrio y el cuerpo se rompe.

En 1914, el fisiólogo norteamericano Walter Cannon, utilizó por primera vez el término **respuesta de "lucha o huida"** para describir el complejo repertorio de respuestas conductuales y fisiológicas del cuerpo para sobrevivir a una amenaza. Tras una serie de investigaciones con animales, Cannon notó que el cuerpo se prepara para uno de los dos modelos de acción inmediata: atacar o luchar y defenderse del estímulo amenazante, o correr y escapar del peligro percibido [9]. Posteriormente, Cannon también acuñó el término **homeostasis**, basándose en la idea de *milieu intérieur* (medio interno) de Claude Bernard, y lo definió como la capacidad de mantener los sistemas fisiológicos en un equilibrio dinámico. Estos conceptos han contribuido a la base de la investigación sobre el estrés.

En la década de los 30, Hans Selye, médico austrohúngaro, observó que pacientes con diferentes enfermedades, manifestaban muchos síntomas similares tales como fatiga, pérdida de peso o cansancio, los cuales podían ser atribuidos a los esfuerzos del organismo para responder a la enfermedad y que podrían caracterizarse como un único síndrome. Por lo tanto, lo definió como **“Síndrome de Adaptación General”** y la dividió en 3 fases: (1) fase de alarma, caracterizada por manifestaciones agudas; (2) fase de resistencia, cuando desaparecen las manifestaciones agudas; y (3) fase de agotamiento, cuando la reacción de la primera etapa puede estar presente nuevamente o cuando puede ocurrir el colapso del organismo [10]. Años más tarde, Selye fue el primero a definir el estrés desde una perspectiva más biológica, y adaptó este concepto físico al mundo médico definiéndolo como “la respuesta no específica del cuerpo ante la petición de cambio” o como un “patrón de reacciones complejas que suelen tener componentes psicológicos, cognitivos y de comportamiento” [11,12].

Los investigadores han descubierto que la respuesta a los estímulos estresantes es elaborada y desencadenada por el ahora conocido **sistema de estrés**, que integra una amplia diversidad de estructuras cerebrales que, en conjunto, son capaces de detectar eventos e interpretarlos como una amenaza real o potencial: **estresor**.

Posteriormente, el psicólogo estadounidense Richard Lazarus, estableció una definición de estrés desde una esfera más cognitiva, describiéndolo como un proceso cognitivo fruto de las emociones y pensamientos que una determinada situación genera en el organismo. De este modo, esbozó un nuevo modelo de estrés, conocido como **modelo o teoría transaccional de estrés**, en que adquiere

importancia la percepción concreta y propia del individuo ante una situación o circunstancia determinada [13]. Este modelo fue posteriormente desarrollado [14,15], haciendo hincapié en la interacción del individuo-ambiente como un proceso dinámico, ya que cambian de manera constante a través de la percepción individual ajustándose a los cambios que van sucediendo en el entorno. Este concepto forma parte importante del resultado final de lo que se conoce como estrés.

Conjugando ambas teorías, el estrés podría ser un conjunto de procesos biológicos y fisiológicos que se ponen en marcha como respuesta a la percepción individual de una determinada situación. No obstante, sigue siendo un concepto complejo en el que es sumamente difícil establecer una definición unánime del mismo.

Es en 1984, cuando la palabra “estrés” se incluyó en el Diccionario de la Lengua Española definiéndolo como el estado de cansancio mental provocado por la exigencia de un rendimiento muy superior al normal; suele provocar diversos trastornos físicos y mentales. Y en la acepción de biología como “conjunto de alteraciones en el organismo como respuesta física ante determinados estímulos repetidos, como por ejemplo el frío, el miedo, la alegría, etc”. Es decir, adopta una definición más próxima a aquella acuñada por Hans Selye.

Desde 1984 hasta ahora, en que la OMS declaró que el estrés es la epidemia del siglo XXI, el término estrés se ha ido difuminando, siendo utilizado cada vez más de forma amplia en el lenguaje coloquial, sin ceñirnos estrictamente a sus definiciones ni a su origen y ampliando su uso a circunstancias cada vez más diversas.

En la práctica clínica, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), que es la referencia en el diagnóstico psiquiátrico, incluye un apartado “Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés”, que recoge principalmente el Trastorno de estrés agudo y el Trastorno de estrés postraumático (TEPT). Su adopción oficial en un manual de diagnóstico médico supuso un cambio significativo, al favorecer el acotamiento clínico del término y el avance en la investigación. A pesar de ello, existen todavía una gran cantidad de matices en los que no hay unanimidad dentro de la comunidad científica y múltiples incógnitas por explorar, entre ellas, cómo identificarlo y cuantificarlo de una forma objetiva, continua y reproducible.

En las últimas décadas los avances en neurociencia y genética han arrojado luz sobre los mecanismos subyacentes de la respuesta al estrés y la investigación ha seguido evolucionando. El concepto de estrés ha experimentado un importante refinamiento y ha ido más allá de una comprensión puramente fisiológica para abarcar factores psicológicos, sociales y ambientales. El reconocimiento del impacto del estrés en la salud mental y física ha llevado a un mayor énfasis en las estrategias de manejo del estrés, permitiendo el desarrollo de intervenciones y programas destinados a promover el bienestar y mitigar los efectos perjudiciales del estrés en las personas.

A pesar de lo que se ha logrado hasta aquí, el estrés sigue siendo un concepto complejo, en el que interactúan aspectos físicos, cognitivos y emocionales del individuo, y los cambios que generan en el equilibrio homeostático ante una determinada causa desencadenante. Por todo ello, es fundamental encontrar una herramienta que nos permita identificar y medir el nivel de estrés, dependiendo de los cambios que produce en el organismo, más allá del evento concreto que lo origina.

1.2. Fisiología del estrés

La respuesta fisiológica al estrés es la reacción corporal que se produce ante la percepción de los estímulos estresores. Esta reacción ocurre a través de la activación de dos componentes principales: el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo (SNA). La activación del eje HPA y del SNA sucede simultáneamente, sin embargo, los efectos del eje HPA tardan minutos

en verse reflejados en el cuerpo, mientras que los efectos causados por la activación del SNA se dan de manera prácticamente instantánea.

a) Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

La función del eje HPA es básicamente buscar de manera activa el equilibrio entre los sistemas del cuerpo (homeostasis). Para ello, recibe influencias directas del cerebro y también la retroalimentación del sistema endocrino periférico, informando los niveles de las hormonas en sangre. De esta forma, es clave en la regulación de las respuestas al estrés y de diversos sistemas como el metabólico-tiroidal, el inmunológico, el reproductivo y el sistema nervioso central. El eje HPA está compuesto por 3 estructuras:

- El hipotálamo: área situada en la base del encéfalo, en la intersección de la corteza cerebral y por encima del tronco del encéfalo. Por su ubicación bien comunicada, actúa como puente entre el cerebro y el sistema endocrino (a través de su conexión con la hipófisis). Además, coordina todo lo que ocurre a través de lo SNA, es decir, la adaptación ante situaciones percibidas como amenazantes al individuo, generando un efecto sobre el sistema cardiocirculatorio con el consiguiente aumento de la volemia, un incremento en la presión arterial, y una disminución de la diuresis. También tiene un papel importante en la regulación de los estados de ánimo y emociones, el sueño, el hambre, la temperatura corporal y tensión muscular.
- La hipófisis: glándula que se encuentra unida al hipotálamo, regula la mayor parte de las demás glándulas endocrinas y produce numerosas hormonas, cada una de ellas afectando una parte específica del cuerpo. Como forma de ejemplo podemos destacar la hormona corticotropina (ACTH), que estimula la producción de cortisol y otras hormonas por las glándulas adrenales;
- Las glándulas adrenales: también conocidas como glándulas suprarrenales, se sitúan en la parte superior de cada riñón, sintetizan importantes hormonas, como glucocorticoides (sobre todo el cortisol), que se encargan de movilizar la energía necesaria elevando los niveles de glucosa en sangre, y catecolaminas (principalmente adrenalina), las cuales ayudan a controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y otras funciones cruciales del cuerpo.

Ante un estímulo estresante, el hipotálamo segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la vasopresina (hormona antidiurética), que, a su vez, activan a la hipófisis para que libere la hormona ACTH, que activará los receptores de la corteza de las glándulas adrenales para que liberen glucocorticoides, entre ellos el cortisol, y generen una respuesta adecuada ante el estrés. A su vez, los glucocorticoides actúan de nuevo en el hipotálamo y la hipófisis para suprimir la liberación de CRH y la consiguiente producción de ACTH formando un círculo de retroalimentación inhibitoria [16].

El cortisol tiene importantes efectos biológicos adaptativos, con una vida media de 60-90 minutos en circulación, su porción libre actúa generalmente activando las vías catabólicas, aumentando la presión arterial e inhibiendo las respuestas inflamatorias, preparando el cuerpo para la respuesta de “lucha o huida”. En individuos sanos, el cortisol tiene un ritmo circadiano. Aumenta después del despertar consiguiendo un pico máximo en 30-45 minutos. Después, la concentración disminuye de forma gradual durante el día, aumentando nuevamente a última hora de la tarde. Las concentraciones más bajas de cortisol las encontramos durante la noche [17].

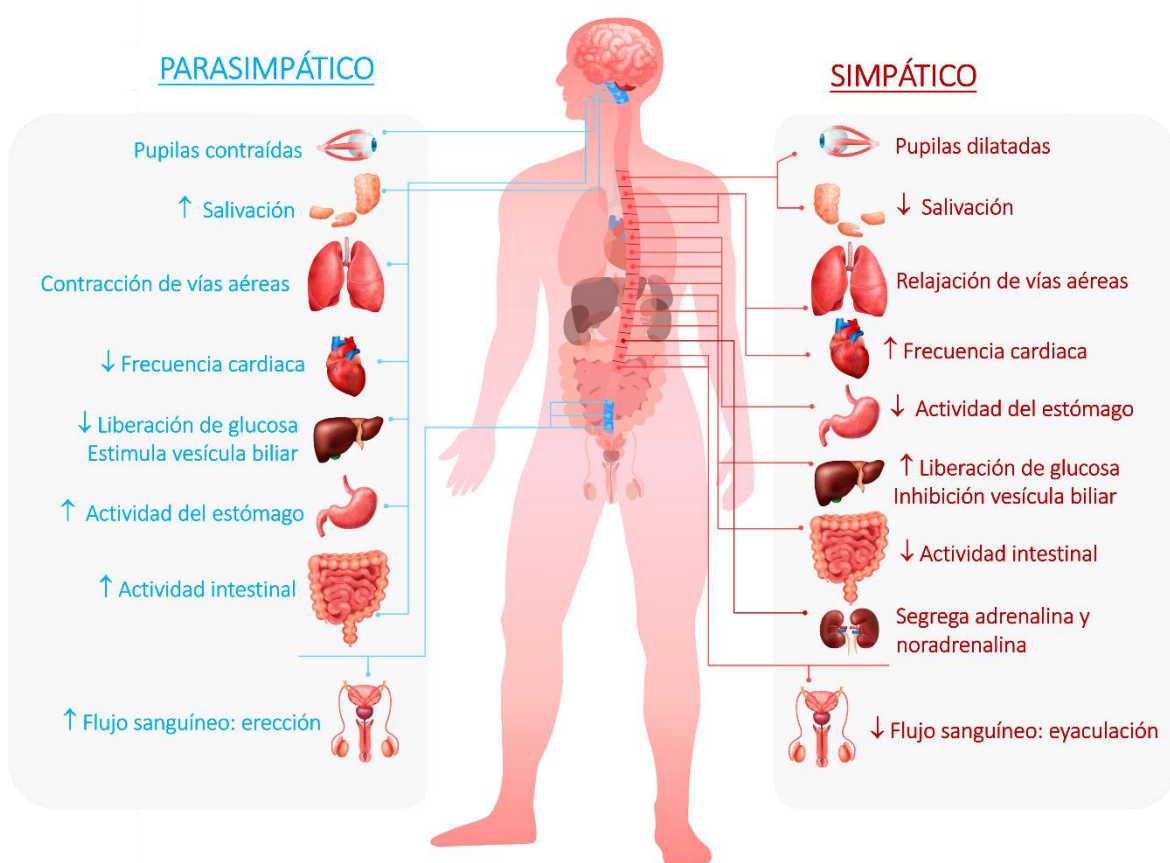
La respuesta al estrés es compleja y viene determinada también por la activación de áreas concretas del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la corteza, el sistema límbico y el hipotálamo, que, como acabamos de describir, activará la respuesta neuroendocrina al estrés.

Es importante destacar que la activación del eje HPA como respuesta al estrés, se dará de manera coordinada tanto si es generada por estímulos psicológicamente estresantes, como por estímulos estrictamente físicos, por ejemplo, la exposición al frío extremo. Sin embargo, los dos tipos de estresores son procesados por diferentes circuitos neuronales, que pueden superponerse en algunos casos [18].

b) Sistema nervioso autónomo (SNA)

El SNA es parte del sistema nervioso que inerva los órganos internos y es capaz de actuar de forma rápida ante un estresor, estimulando varios sistemas como el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal y endocrino (Figura 2). Su rol fundamental consiste en mantener la homeostasis fisiológica y efectuar las respuestas de adaptación necesarias ante los cambios o circunstancias percibidas del exterior [19].

Figura 2. Ilustración de las ramas simpática y parasimpática del SNA



El SNA está integrado por: (a) vías aferentes (sensoriales), que se encargan de transmitir la sensación visceral y la regulación de reflejos vasomotores y respiratorios, como por ejemplo los barorreceptores y quimiorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico, que son muy importantes en el control del ritmo cardíaco, presión sanguínea y dinámica respiratoria. Esta información es transportada al SNC a través de los nervios autonómicos, más precisamente a los centros de integración a la altura del tronco del encéfalo, hipotálamo y corteza cerebral; y (b) por vías eferentes (efectoras), que transmiten

impulsos nerviosos desde el SNC hasta la periferia, controlando principalmente acciones involuntarias, aunque algunas también pueden ser reguladas de manera consciente, como la respiración. Las neuronas preganglionares eferentes tienen sus cuerpos celulares en la médula espinal (componente del SNC). Estos nervios hacen sinapsis en la cadena bilateral de ganglios simpáticos, con las neuronas postganglionares que tienen su cuerpo celular en los tejidos diana, como en el músculo liso de los vasos sanguíneos y del miocardio, y diferentes órganos, como en el intestino, la vejiga y los riñones [20].

El SNA tiene 2 divisiones principales: el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP), que en general funcionan de forma antagónica y mantienen una actividad constante conocida como tono simpático y tono parasimpático. El equilibrio de sus acciones es lo que conserva unas condiciones internas estables en el cuerpo.

- **Sistema nervioso simpático (SNS)**

También llamado sistema adrenérgico o noradrenérgico, el sistema simpático es clave para preparar al cuerpo para reaccionar ante situaciones amenazantes, es decir, el estado habitualmente conocido como “lucha o huida”. La descarga simpática lleva a cabo cambios fisiológicos que incluyen el aumento del ritmo cardíaco, frecuencia respiratoria, presión arterial, dilatación de las pupilas, incremento de la sudoración y cambios en el flujo sanguíneo (vasoconstricción periférica), para que la sangre se dirija mayoritariamente hacia el cerebro, el corazón y los diferentes músculos que sean necesarios para llevar a cabo esta respuesta ante el estrés [21].

La activación del SNS a través de estructuras localizadas en el tronco del encéfalo, como el *locus coeruleus* y formación reticular, estimulan la liberación de adrenalina y noradrenalina por la médula de las glándulas adrenales. Además, se activan también los componentes periféricos de los nervios simpáticos. Los nervios simpáticos tienen origen en la médula espinal en la región toracolumbar (entre T1 y L2), desde aquí se dirigen a la cadena ganglionar paravertebral, donde de forma general, hacen sinapsis con las neuronas postganglionares y, finalmente, sus fibras transportan la información hacia los tejidos y órganos periféricos.

Una característica relevante del SNS es el hecho de que cada neurona preganglionar simpática puede hacer sinapsis con hasta 30 neuronas postganglionares, lo que explica la respuesta difusa y masiva de la estimulación simpática en todo el organismo, respuesta que a su vez es potenciada por la liberación de adrenalina por la médula adrenal. Por otro lado, la activación puede producirse de forma más selectiva mediante los reflejos locales a nivel de la médula espinal, como por ejemplo una vasodilatación local originada por el calentamiento de una zona de la piel sin que se vean afectados otros órganos.

- **Sistema nervioso parasimpático (SNP)**

Al contrario de la rama simpática, el SNP es responsable por controlar las funciones corporales involuntarias cuando el cuerpo se encuentra en un estado de relajación (“descanso y digestión”), de esta manera ayuda a restablecer el equilibrio tras un estímulo estresante, inhibiendo la respuesta simpática. Es también llamado sistema colinérgico por utilizar la acetilcolina como principal neurotransmisor. Su activación está orientada al ahorro de energía, produciendo así una serie de respuestas fisiológicas como la disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria, reducción de la presión arterial, relajación muscular y constricción de las pupilas. Además, estimula la digestión, la eliminación de desechos corporales y aumenta la actividad glandular [22].

Los nervios parasimpáticos tienen origen en el encéfalo, más precisamente en el tronco encefálico, y sus fibras se unen a los pares craneales (oculomotor, facial, glossofaríngeo y vago) para llegar a los ganglios parasimpáticos de la cabeza. También están los nervios en los segmentos sacros de la médula espinal (en general S2-S4). Aproximadamente un 75% de las fibras del SNP viajan a través del nervio vago hacia las regiones torácica y abdominal, llevando el estímulo parasimpático a varios órganos como el corazón, los pulmones, el estómago, etc.

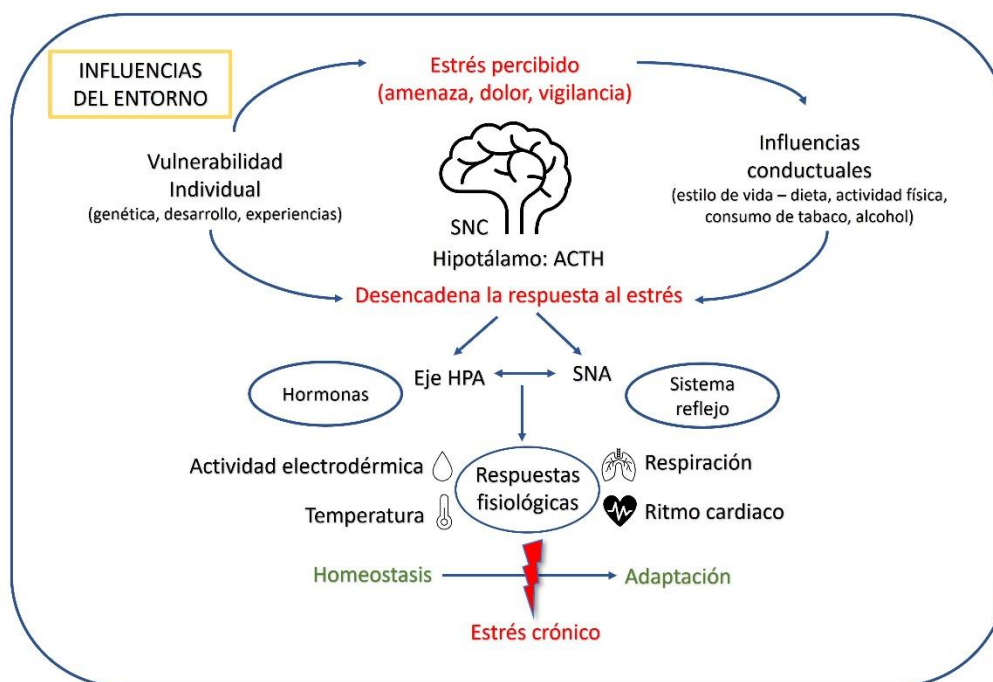
Las neuronas postganglionares del sistema parasimpático se encuentran dentro de los ganglios parasimpáticos, los cuales de forma general están ubicados cerca o dentro de los órganos efectores. A diferencia de lo que ocurre en el SNS, una neurona preganglionar forma sinapsis con muy pocas neuronas postganglionares, lo que lleva a que la estimulación parasimpática sea más localizada y menos difusa. Como forma de ejemplo podemos citar los reflejos parasimpáticos cardiovasculares, que son específicos y pueden provocar una bradicardia ocasionada por un estímulo vagal sin afectar otros órganos.

Cabe señalar, que además de las hormonas liberadas por el SNA previamente mencionadas; existen otros neuropéptidos como la adenosina trifosfato (ATP), el óxido nítrico, mediadores de la inflamación o el péptido intestinal vasoactivo (VIP) que también se liberarán al torrente sanguíneo en función de la activación del SNA [23].

1.2.1. Estrés agudo vs. Estrés crónico

Cómo ya se ha comentado en apartados anteriores, llamamos estrés al conjunto de reacciones fisiológicas mediante las que el individuo intenta autoprotgerse ante una situación que percibe como amenazante ya sea real o imaginaria. En condiciones normales, cuando cesa el estímulo estresante, se inicia un período de relajación en el que el individuo recupera el equilibrio homeostático inicial, es decir, recuperan sus valores originales todos los parámetros fisiológicos que se han visto afectadas por el agente estresor (Figura 3).

Figura 3. Respuesta fisiológica al estrés y sus factores de influencia



Las alteraciones fisiológicas inmediatas inducidas por el estrés crónico son las mismas, en un sentido amplio y posiblemente con distintos niveles de afectación, que las que induce transitoriamente el estrés agudo [24], con variaciones en las escalas de medida y en los modelos debidos por una parte a que, en el caso del crónico el individuo puede llegar al agotamiento y se suavizan las reacciones abruptas que provoca el estrés agudo (hasta el punto que por ejemplo el comportamiento del cortisol, puede ser el opuesto) y a que algunas de las formas de medida de los parámetros fisiológicos a las que se puede recurrir puntualmente resultan, hoy por hoy, inaccesibles de forma continuada.

El párrafo anterior destaca la importancia humana, médica y social del estrés. Cabe señalar también su relevancia desde el punto de vista económico, ya que más de la mitad de las ausencias laborales son debidas el estrés laboral y el burnout, lo que provoca bajo rendimiento-eficacia y disminución de la capacidad de tomar decisiones [25]. Es por todo ello que en los últimos años se están dedicando esfuerzos en este sentido para que los diagnósticos psicológicos avancen hacia clasificaciones objetivas y más fiables, además de identificar y poner a punto herramientas fiables que faciliten un seguimiento más cercano y permitan progresar hacia tratamientos o intervenciones más personalizadas.

1.3. Importancia de acciones para la salud mental

Globalmente, promover la salud mental es de extrema importancia y significa mejorar la calidad de vida, el funcionamiento social, prevenir el desarrollo de trastornos de salud mental y aumentar la expectativa de vida de personas que ya padecen estas condiciones. Los esfuerzos deben empezar en etapas tempranas de la vida, abarcando las necesidades individuales desde la infancia y durante las diferentes etapas de la vida. Esto contribuye en reducir el gran impacto económico y social, cerrar la gran brecha de atención que existe para las condiciones de salud mental y avanzar significativamente hacia una cobertura universal de salud.

Según la OMS, la salud pública consiste en promover y proteger la salud física y mental identificando los factores subyacentes que la influyen (los determinantes individuales, sociales y estructurales) e intervenir para mejorar los factores de protección o reducir los riesgos [26]. Sin embargo, muchos países enfrentan una gran escasez de personal capacitado para tratar la salud mental y solo el 25 % de los países miembros de la OMS la tienen integrada en la atención primaria, lo que imposibilita que la atención llegue ampliamente a la población.

Ante este escenario, es indudable la necesidad de ampliar las acciones de prevención y la promoción de salud a través de intervenciones basadas en evidencia, especialmente en los colectivos más vulnerables. Para ello, se propone mejorar el alcance de la atención primaria, entrenar profesionales no especializados para reconocer y tratar los problemas de salud mental, y utilizar otras estrategias tecnológicas, como las soluciones digitales, las cuales ayudarían a llegar a más personas y conectar los profesionales de la salud a los pacientes.

Durante décadas, se ha puesto en duda la efectividad de las intervenciones de salud mental y su capacidad de reducir la carga de salud pública. No obstante, a día de hoy existen intervenciones asequibles y evidencia contundente que actuar e invertir representa un beneficio neto respecto a las consecuencias que pueden provocar las afectaciones de la salud mental. Entre las intervenciones colectivas donde los beneficios para la salud mental son particularmente convincentes se incluyen: prevención del suicidio, concienciación sobre la importancia de la salud mental y lucha contra el estigma, programas de enriquecimiento educativo preescolar (habilidades socioemocionales y de lenguaje), programas de prevención y promoción de la salud en mental para padres/madres, en las escuelas y en los entornos laborales.

A pesar de los avances en los últimos años, la gama de intervenciones disponibles sigue bastante limitada. En 2020, los Estados miembros de la OMS informaron que las intervenciones farmacológicas estaban mucho más disponibles que las intervenciones psicosociales, sobre todo en los países de ingresos altos. En cambio, en los países de ingresos bajos, la disponibilidad de ambos tipos de intervenciones es mucho menor porque los servicios de salud no los proporcionan ampliamente [1].

Durante la pandemia, se dedicaron esfuerzos para adaptar las estrategias ya existentes y desarrollar nuevas intervenciones para prevención y tratamiento de enfermedades y síntomas de salud mental para mejorar la resiliencia y hacer frente a los diferentes estresores que surgieron, especialmente en pacientes diagnosticados con COVID-19 y en profesionales sanitarios. Se desarrollaron diversas intervenciones psicosociales en formato digital, tales como: los grupos de apoyo, primeros auxilios psicológicos, la terapia cognitivo-conductual o terapias complementarias, como relajación guiada, mindfulness y técnicas de respiración diafragmática, entre otras.

Para seguir avanzando en este campo, es fundamental adoptar las intervenciones no farmacológicas disponibles actualmente, tanto individuales como colectivas, pues son opciones valiosas que pueden ser aplicadas en fases tempranas del malestar psicológico, brindando herramientas de autorregulación emocional y estrategias de afrontamiento al individuo y, de este modo, prevenir consecuencias negativas a largo plazo. Además, estas intervenciones también sirven como terapias complementarias en pacientes ya diagnosticados de enfermedades mentales, contribuyendo a reducir la severidad de los síntomas o incluso llegando a controlar la condición.

A menudo, estas intervenciones son de fácil aplicación y bajo coste, con lo que pueden ser ofrecidas a una población más amplia. Sin embargo, cada individuo responde de manera diferente, y por esta razón la eficacia de las intervenciones debe ser evaluada de manera personalizada y de una forma sencilla y objetiva, contribuyendo como herramienta de soporte a los profesionales especializados. Hoy por hoy, no se encuentran todavía en la literatura estudios con este enfoque, que busquen automatizar y personalizar la evaluación de los efectos de las intervenciones en el área de la salud mental.

2. VALORACIÓN DEL NIVEL DE ESTRÉS

Una de las grandes barreras en la investigación del estrés es la falta de consistencia en su medición. La medición del estrés es inherentemente compleja y, muchas veces las estrategias reportadas son inconsistentes y superficiales, por lo que es importante que se diseñen y propongan modelos precisos que tengan en cuenta la naturaleza multifactorial y los distintos grados del estrés.

A día de hoy no existe en la literatura un criterio sólido y plenamente aceptado para la valoración del estrés. Inicialmente la valoración se realizaba en función de la naturaleza e intensidad del factor estresante, lo que no consideraba las reacciones particulares de un individuo. Posteriormente, la psiquiatría y la psicología aportaron y validaron diversos cuestionarios psicométricos, algunos de los cuales son el estándar en la práctica clínica actual. También se intenta valorar el estrés acudiendo a las reacciones del cuerpo frente al factor estresante, midiendo tanto variables bioquímicas como parámetros fisiológicos, entendiendo que el estrés que se "percibe" será el que afecte directamente al bienestar del individuo en cuestión. A continuación, se hace una revisión de las diferentes estrategias para valorar el nivel de estrés.

2.1. Cuestionarios psicométricos

En la práctica clínica, los cuestionarios psicométricos se utilizan comúnmente para el cribado diagnóstico de muchos trastornos mentales contemplados en el DSM o bien para evaluar la gravedad

de sus síntomas. Estos test se consideran herramientas objetivas, sin embargo, sus limitaciones están relacionadas con sesgos de memoria y distorsiones en el recuerdo retrospectivo [27]. Además, el hecho de que la valoración dependa únicamente de las respuestas que proporciona el propio paciente puede dar lugar a diagnósticos erróneos ya que ello puede estar influenciado por su sentido común (por ejemplo, respuestas sesgadas para no querer parecer frágil), lo que también posiblemente puede llevar a cursos de tratamiento inadecuados [28]. La aplicación de estos cuestionarios en el seguimiento del paciente adolece de los mismos defectos y, además, no son fiables para aplicarse en periodos cortos ni durante largo periodo de tiempo para evitar la inercia de las respuestas.

En relación al estrés, la Escala de Estrés Percibido (PSS) [29] y la Escala Analógica de Estrés (VASS) [30] son dos de los test más utilizados. Ante la falta de una definición del estrés y de su descripción con una sintomatología específica, adicionalmente se utilizan frecuentemente escalas relacionadas con ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático o específicas de otro trastorno que se quiera estudiar.

2.2. Indicadores bioquímicos

Existen marcadores bioquímicos que están relacionados, de manera más o menos específica, con la activación del eje HPA en respuesta al estrés. En la literatura están reportados los análisis de cortisol, coceptina, prolactina, niveles de colesterol o glucosa e interleucinas (IL-6, IL-10 y TNF α) con el objetivo de medir el estrés [31].

A día de hoy, el cortisol es la hormona más específica relacionada con el estrés. Su estimación parece reflejar la respuesta neuroendocrina de estrés, aunque no podemos minimizar la variabilidad y complejidad de la respuesta al estrés ante diferentes tipos de estresores. La presencia de un agente estresor se refleja en un aumento del cortisol en sangre proporcional a la intensidad del estresor al cabo de unos minutos. En general, su valor decae paulatinamente hasta alcanzar sus niveles basales, sin embargo, esto puede variar de acuerdo con el individuo, influenciado por medicamentos o condiciones patológicas [32]. Una medida fiable y precisa del cortisol es invasiva, tiene un elevado coste económico y se necesita tener en cuenta que los ritmos circadianos modifican su nivel basal. Además, su estimación puede tener un sesgo asociado a la concentración de la globulina fijadora de corticosteroides (CGB), que cuando unida al cortisol lo deja biológicamente inactivo, por lo que es recomendado diferenciar el cortisol libre del total [33].

El cortisol puede medirse también en muestras de saliva, que integran el comportamiento del cortisol durante periodos de días (tiene una fuerte correlación con la concentración en sangre), o en muestras de pelo, que integran el comportamiento del cortisol en periodos de semanas [34,35]. La determinación en saliva parece ser la más ventajosa por ser no invasiva, de menor coste y no exigir personal especializado para su recogida. A pesar de ser conocida como “la hormona del estrés”, se reporta en bibliografía reciente que, en general, el cortisol no es un biomarcador fiable de estrés crónico ni de estrés postraumático, posiblemente debido a que la respuesta neuroendocrina se satura con el tiempo e invierte su respuesta [24]. Esto ocurre probablemente porque factores estresantes persistentes conducen al estado de agotamiento de la respuesta fisiológica, en la cual se agotan los recursos para respuestas adaptativas prolongadas, y así se cesan los esfuerzos [36].

La coceptina es la fracción terminal de la molécula precursora de la vasopresina, hormona con función antidiurética producida por el hipotálamo. Su estimación es preferentemente utilizada por su alta estabilidad respecto a la vasopresina. La concentración de la coceptina en sangre, bien como de la hormona prolactina, se supone que es sensible al estrés y se espera un incremento en sus niveles relacionado al estrés. No obstante, su papel como biomarcador en este contexto todavía no está bien establecido [37].

La glucosa y el colesterol pueden estar elevados en condiciones de estrés crónico. De hecho, el estrés se ha asociado a mayor riesgo de diabetes, hipertensión, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares [38]. En un estudio posterior, se encontraron niveles basales de glucosa más elevados en cuidadores respecto al grupo control, sin embargo, los valores de hemoglobina glicada no mostraron diferencias significativas y por lo tanto no se pudo correlacionar con mayor prevalencia de diabetes. El mismo estudio sugiere que se realicen estudios de seguimiento para investigar la evolución de dichos niveles a largo plazo [24].

Las interleucinas son proteínas producidas por leucocitos, células endoteliales y fibroblastos, que ejecutan múltiples funciones vinculadas al crecimiento, la inmunidad y la inflamación. Su estudio nos esboza como el estrés puede estar afectando la respuesta inflamatoria del cuerpo, puesto que el estrés crónico ha sido relacionado con la neuroinflamación [39].

2.3. Señales electrofisiológicas

La monitorización de las señales electrofisiológicas es utilizada para proporcionar una valoración del estrés. En las últimas décadas, ha habido un avance significativo en las tecnologías y sensores biomédicos, lo que contribuye para que esta sea una estrategia de medida cada vez más asequible y fácil de aplicar. La monitorización mediante wearables, por ejemplo, puede ser continua y en tiempo real, siendo posible recoger datos de forma pasiva en el contexto de la vida real y permitiendo valorar la evolución del paciente de manera más precisa.

Las técnicas de monitorización como el electrocardiograma, el electroencefalograma y la actividad electrodérmica son pioneras en la investigación de cuantificación del estrés. Dichas señales han demostrado aportar información relevante en la clasificación de enfermedades mentales, a pesar de su falta de presencia en las aplicaciones diagnósticas de la psicología clínica actual.

Diversos parámetros que se pueden extraer de estas señales electrofisiológicas están reportados en la literatura como índices del funcionamiento del SNA. A continuación, se explica en detalle los indicadores más relevantes derivados de cada señal fisiológica.

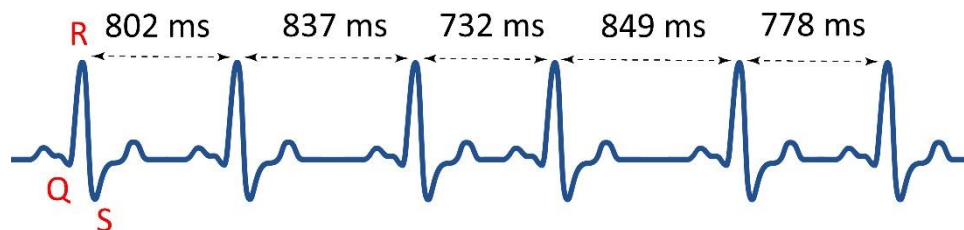
2.3.1. Electrocardiograma (ECG)

El electrocardiograma es un registro de la actividad eléctrica del corazón, de modo que la morfología de las ondas que observamos en el ECG corresponde a la suma de las polarizaciones-despolarizaciones de las células cardíacas originadas por los impulsos eléctricos en el nodo sinusal y nodo aurículo-ventricular, esta actividad se encuentra regulada por el SNA, con lo cual se verá modificada ante estímulos estresantes. En la práctica clínica ayuda a diagnosticar varias alteraciones como arritmias e infarto de miocardio.

Los cambios en la frecuencia cardíaca (HR) y, actualmente, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC, del inglés HRV - término que vamos a utilizar en esta tesis), que refleja la fluctuación en los intervalos de tiempo entre latidos cardíacos (Figura 4), es uno de los indicadores del SNA que generan más interés en la investigación [40]. La idea es que una frecuencia cardíaca compleja y en constante cambio corresponde a sistemas reguladores en buen funcionamiento, e indica que el individuo es capaz de adaptarse de manera efectiva a desafíos ambientales y psicológicos repentinos. Por lo tanto, la variabilidad de la frecuencia cardíaca anormalmente reducida se ha asociado a menudo con alteraciones en el funcionamiento del SNA [41], problemas cardiovasculares [42,43], y deterioro cognitivo [44]. Por el otro lado, una HRV anormalmente elevada ya fue reportada en trastornos de conducta alimentaria, como bulimia nerviosa [45] y anorexia [46]. En cambio, una HRV en el rango normal se ha relacionado con un mejor rendimiento, estado de salud,

autorregulación y adaptabilidad. Cabe señalar que la edad es un factor importante, una vez que poblaciones más jóvenes suelen presentar mayor HRV respecto a los mayores [47].

Figura 4. Ilustración del complejo QRS del ECG y la HRV



Nota: Complejo QRS de un electrocardiograma representando la despolarización ventricular hasta la repolarización. Los picos de R son los puntos de referencia para calcular los intervalos de tiempo entre latidos, que corresponden a la HRV.

El análisis en el dominio del tiempo mide la variación de la HR a lo largo del tiempo o los intervalos entre ciclos cardíacos normales sucesivos. Este análisis implica cálculos simples de los intervalos entre latidos considerados normales (NN, que sería el equivalente a los RR descartando los latidos ectópicos o erróneos), y la varianza entre los intervalos de NN. Uno de los parámetros más simples es la desviación estándar del intervalo NN (SDNN). A diferencia de SDNN, que se calcula directamente a partir del intervalo NN, la raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas entre intervalos NN adyacentes (RMSSD), el número de diferencias de intervalos NN sucesivos mayores de 50 ms (NN50) y la proporción derivada de dividir NN50 por el número total de intervalos NN (pNN50) se deriva de la diferencia entre intervalos NN adyacentes. Estos parámetros se ven afectados mayoritariamente por el SNP, ya que reflejan cambios latido a latido. Los investigadores suelen reportar la RMSSD debido a sus mejores propiedades estadísticas y por ser adecuada en ventanas cortas de tiempo.

El análisis en el dominio de la frecuencia proporciona información sobre cómo se distribuye la potencia en función de la frecuencia de la señal, sugerido para estimar la activación de las ramas simpática y parasimpática del SNA. Este análisis permite determinar la intensidad de las componentes espectrales HRV, principalmente la banda de alta frecuencia (HF) y la banda de baja frecuencia (LF). La banda HF está relativamente establecida como índice de la actividad parasimpática y su derivada logarítmica, $\ln HF$, como estimador de la actividad parasimpática, también llamado tono vagal [48]. Por otro lado, la banda LF ha sido motivo de debate porque algunos autores la consideraban como predominantemente simpática, sin embargo, se ha demostrado que su modulación ocurre por la activación de ambas ramas del SNA y por el sistema barorreflejo [49]. El cociente LF/HF igualmente había sido propuesto como un índice de equilibrio simpátovagal, donde el dominio de la actividad parasimpática sería indicado por valores más bajos, y el dominio de la actividad simpática por valores más altos [40]. No obstante, la evidencia enfatiza limitaciones al interpretar los parámetros de la HRV de forma binaria (simpático y parasimpático), siendo importante tener en cuenta la complejidad del sistema y los factores que la influyen, como el contexto, la edad, la actividad física y la frecuencia respiratoria [50–52].

Para permitir una comparación más confiable de las componentes de frecuencia entre estudios, los índices espectrales a menudo se normalizan dividiendo la componente individual (HF y LF) por la potencia total. El proceso de normalización permite que las componentes normalizadas (HF_n y LF_n) sean menos influenciadas por las diferencias metodológicas y menos sensibles a los cambios en la potencia total [53].

2.3.2. Fotoplestismografía (PPG)

La fotoplestismografía (PPG) es una técnica que permite valorar los cambios de volumen sanguíneo, y es ampliamente utilizada para la monitorización periférica de la frecuencia cardíaca. La instrumentación suele estar constituida por un sensor LED emisor de luz en la frecuencia del infrarrojo y un fotodiodo receptor sintonizado a la frecuencia de emisión. El volumen sanguíneo en cada momento es proporcional a la energía luminosa absorbida, es decir a la diferencia entre la energía emitida y la recibida. El formato comercial del dispositivo es habitualmente el de pinza posicionado en el dedo índice o en el lóbulo de la oreja y conectado a un dispositivo médico. Actualmente, la gran mayoría de los teléfonos y relojes inteligentes incorporan los dispositivos LED de emisión y recepción y, siguiendo el mismo principio, evalúan el volumen instantáneo de sangre en los capilares de la muñeca. Dependiendo de la sensibilidad de los sensores, el dispositivo también puede calcular la pO₂ (es decir, cantidad de oxígeno en sangre) en base al diferente índice de absorción de la hemoglobina respecto al plasma sanguíneo.

La PPG permite registrar la onda de pulso y con ellos sus fluctuaciones debidas a las diferencias entre los latidos cardíacos, a las variaciones de diámetro y rigidez arterial, así como de los cambios en la viscosidad de la sangre. A partir de esta señal también es posible extraer los parámetros de HRV, como en el electrocardiograma, que en este caso suelen ser reportados como variabilidad de frecuencia de pulso (PRV). No obstante, los datos recogidos por la PPG suelen ser menos precisos por el lugar de medición más distal y porque son más afectados por artefactos de movimiento.

El registro simultáneo de la PPG y del ECG, permite la determinación de un parámetro llamado tiempo de tránsito de pulso (PTT). Sin embargo, la medición no-invasiva de este parámetro no es sencilla, por lo que se utiliza el tiempo de llegada del pulso (del inglés *pulse arrival time*, PAT) en su lugar. El PAT representa la diferencia de tiempo entre el pico R en la señal del ECG y la onda de pulso detectada por la PPG. El PAT se correlaciona inversamente con la presión arterial sistólica y ha sido propuesta como una posible estrategia para medición no invasiva de la presión arterial (PA) [54], no obstante, su fiabilidad todavía no está establecida.

2.3.3. Respiración

La respiración es un proceso biológico vital que se modifica por múltiples factores, más allá de la oxigenación y las necesidades de la mecánica ventilatoria como tal. El control respiratorio es fruto de actividad voluntaria e involuntaria simultáneas. Dado que podemos modular la respiración de manera consciente, este suele ser el objetivo en intervenciones como el biofeedback, dirigidas a reducir los síntomas psicológicos presentes en la ansiedad y otros trastornos mentales [55,56]. Es sabido que la exposición a un factor estresante provoca un aumento de la frecuencia respiratoria con lo que la medida de la misma podría ser un indicador de estrés, sin embargo, esta se ve fácilmente afectada por el habla lo que resulta ser una limitación para determinadas pruebas cognitivas como el test de Stroop [57].

El pico espectral de la respiración (“picudez”) es otro parámetro relacionado con la frecuencia respiratoria que se estudia como un indicador de la estabilidad, es decir, cuanto mayor sea el pico, más estable será la respiración [51]. Este parámetro se calcula a partir de la densidad espectral de potencia (PSD). En algunos estudios se utiliza como criterio para descartar o no tramos de señal respiratoria que puedan contener mucho ruido. El criterio se basa en considerar una gran probabilidad de presencia de artefactos si el pico de potencia de la señal en la frecuencia estimada es inferior al 65% de la potencia total en la ventana de tiempo que se considera, en cuyo caso, se descarta el tramo completo [58].

2.3.4. Actividad electrodérmica (EDA)

La actividad electrodérmica (EDA), es otra bioseñal comúnmente seleccionada para evaluar el nivel de estrés en los trastornos de salud mental. Concretamente, refleja cambios en las propiedades eléctricas de la piel inducidas por las glándulas sudoríparas, que están bajo el control directo de la rama simpática de la SNA [59]. Esta señal se puede descomponer en una componente fásica, es decir, la componente que cambia rápidamente en respuesta a estímulos externos, y una componente tónica, la EDA de variación lenta que es un indicador del estado psicofisiológico del individuo. Es importante destacar que el parámetro llamado EDASymp, que se extrae de la señal EDA por medio de un análisis espectral de frecuencia, corresponde a la dinámica simpática en condiciones sin ejercicio. El mismo parámetro también se ha reportado como un índice confiable de la activación simpática en estudios de estrés inducido [60]. Por ejemplo, estudios previos revelaron un aumento significativo en la componente tónica y EDASymp cuando los sujetos se someten a la prueba de Stroop u otras tareas de estrés mental [61,62].

2.3.5. Temperatura cutánea (ST)

La temperatura de la piel también está asociada con cambios en el SNA, ya que cambia en respuesta al estrés. El estrés agudo provoca una vasoconstricción periférica, direccionando la sangre hacia el núcleo para proteger los órganos vitales (cerebro, grandes vasos, vísceras, músculo profundo, sangre). Como resultado ocurre un aumento en la temperatura corporal central y a la vez una disminución en la temperatura periférica, por lo que los cambios de temperatura durante una tarea estresante dependerán del sitio de medición. Por ejemplo, en regiones distales, como las yemas de los dedos, estudios previos revelaron una disminución significativa de la temperatura y, de forma contraria, cuando los sensores fueron colocados en sitios proximales, como el cuello, la temperatura se incrementó [63,64].

Está reportado que el estrés puede afectar la temperatura de manera distinta de acuerdo con el sexo, Vinkers et al. [63] observaron a través de una cámara térmica, cambios más significativos en la temperatura de la nariz en mujeres y en la mejilla en hombres durante una tarea que induce al estrés (Trier Social Stress Test). Una revisión sistemática también encontró diferencias respecto a la edad, donde los sujetos mayores de 60 años presentaron menor temperatura corporal basal (aproximadamente 0.23°C) que sujetos más jóvenes [65]. Además, fue sugerido que individuos con patologías pueden tener la termorregulación alterada, por ejemplo, Shiloh et al. [66] reportaron una temperatura basal más baja en pacientes con esquizofrenia cuando comparados a controles sanos, por lo que también es importante considerar condiciones patológicas a la hora de interpretar los resultados.

2.4. Modelos multiparamétricos

Recientemente, un enfoque multiparamétrico fue propuesto como el futuro de la evaluación psicofisiológica del estrés. Estudios preliminares han mostrado resultados positivos en el uso de múltiples técnicas de monitorización para la evaluación del estrés y modelos de discriminación entre condición de estrés vs. no estrés. Sin embargo, algunos estudios se dedicaron a identificar más categorías [67] o también construir una escala numérica respecto a la intensidad del estrés [68].

En la literatura se describen diferentes técnicas de *machine learning* para construir los modelos. De las más comunes dentro del área de salud mental están las de aprendizaje supervisado, que incluyen datos etiquetados por un científico para entrenar y probar el modelo. Sus principales modelos van desde los más convencionales, como la regresión logística y máquinas de vectores de soporte (SVM), hasta los más novedosos, como puede ser el *random forest* [69].

Smets et al. [70] combinaron parámetros de la EDA, HR, respiración y ST y encontraron una precisión de 84,6% utilizando un modelo personalizado de detección de estrés a través de redes bayesianas. Mozos et al. [71] utilizaron parámetros de EDA, HRV y de sensores de actividad para detección del estrés durante el TSST. El modelo que alcanzó 79% de exactitud solamente con los parámetros fisiológicos y 94% agregando parámetros de actividad utilizando un clasificador llamado AdaBoost.

Algunos estudios se lanzan a construir modelos a partir de datos registros por wearables, lo que se va volviendo cada vez más común ya que en pequeños dispositivos se puede incorporar una variedad de sensores. Según una reciente revisión [72], la mayoría de los estudios utilizó la Empatica E4 wristband como dispositivo de registro. Campanella et al. [73] utilizaron parámetros extraídos de las señales de EDA y PPG registrados por la Empatica E4 en 29 sujetos y han obtenido una precisión alrededor de 75%.

Diversos estudios dejan clara la prometedora capacidad de los parámetros fisiológicos combinados en clasificar situaciones de estrés o de reposo, sin embargo, es interesante la idea de poder cuantificarlo y determinar su gravedad. Garzón-Rey [68] ha propuesto un modelo psicosomático de estrés que permitió cuantificar el nivel de estrés agudo utilizando parámetros de HRV, EDA, ST y PAT a través de una escala continua entre 0 y 100. Se ha tomado como referencia las valoraciones con cuestionarios psicométricos e indicadores bioquímicos. De forma similar, Aguiló Mir et al. [24] ha descrito un modelo para cuantificar el estrés crónico construido a partir de la comparación de cuidadores de pacientes crónicos y controles en una situación de reposo. En este caso, la detección no es tan trivial y se diseñó un modelo algo más complejo con que en los discutidos anteriormente para lograr una precisión de 79%.

2.5. Importancia de una herramienta fiable

Una vez expuestas las distintas formas de valorar el estrés descritas en literatura, consideramos que el uso de los cuestionarios autorreportados o índices individuales limitan la comprensión de la respuesta al estrés, por lo tanto, se propone un enfoque multimodal que debe proporcionar una visión más integral y robusta. Desde esta óptica, se debe buscar un marcador de estrés que incluya los cambios psicológicos y conductuales, así como los procesos fisiológicos ante una determinada circunstancia o situación vivida por el individuo.

La propuesta de esta tesis es evaluar la eficacia de intervenciones de una forma sencilla y no invasiva, aplicando un modelo multiparamétrico compuesto por parámetros electrofisiológicos, validados a partir de los resultados de cuestionarios psicométricos y marcadores bioquímicos, investigando si el nivel de estrés crónico inicial se diferencia significativamente del medido tras la intervención.

3. INTERVENCIONES DE REDUCCIÓN DE ESTRÉS

Como se ha dicho a lo largo de los párrafos anteriores, el estrés es comúnmente entendido como un fenómeno complejo, que todavía necesita ser investigado para ser comprendido de manera integral. Para su tratamiento existen distintas posibilidades que no son consideradas específicas, sino que son direccionadas a tratar los signos o síntomas relacionados, como pueden ser el insomnio, la migraña, la ansiedad o la irritabilidad. En general hablaremos de tratamientos "farmacológicos" como aquellos que utilizan sustancias químicas o naturales, y, por otro lado, de intervenciones consistentes en promover estrategias que den como resultado una disminución del estrés, y por tanto consideradas como terapias "no farmacológicas", como pueden ser las terapias cognitivo-conductuales.

3.1. Farmacológicas

Del grupo de medicamentos, podemos considerar un grupo de medicamentos naturales, muchas veces en forma de infusión, y el grupo comercializado como psicofármacos, que deben ser prescritos bajo control médico. Del primer grupo podemos citar a modo de ejemplos:

- **Ashwagandha:** una hierba que es beneficiosa en la mejoría de la calidad del sueño [74] y la reducción de los niveles de cortisol, reportado como mecanismo de acción una atenuación de la actividad del eje HPA [75].
- **Manzanilla:** una flor que se puede preparar como té o tomar como suplemento. La manzanilla puede tener efectos calmantes sobre el sistema nervioso y puede ayudar con el trastorno de ansiedad generalizada sobre todo a corto plazo (2-4 semanas) [76].
- **Cannabidiol (CBD):** se trata de un compuesto derivado de la planta *Cannabis sativa* que puede tener un efecto calmante sobre el sistema nervioso central. El CBD puede ser beneficioso para las personas con trastornos relacionados con la ansiedad y para mitigar el estrés [77].
- **Rhodiola:** una hierba que puede aumentar la resistencia al estrés al estimular el sistema de respuesta al estrés del cuerpo. La rhodiola también puede tener propiedades antifatiga y antidepressivas [78].

En cuanto a fármacos, algunos de los principios activos más comunes para el tratamiento del estrés se describen a continuación:

- **Benzodiazepinas:** son tranquilizantes que tienen un efecto sedante. Se usan a corto plazo porque pueden causar dependencia, deterioro cognitivo y caídas. Algunos ejemplos son alprazolam (Xanax), clonazepam (Klonopin), lorazepam (Ativan) y diazepam (Valium), Estos medicamentos se usan a corto plazo debido a su potencial adictivo y efectos secundarios.
- **Antidepressivos:**

ISRS: algunos antidepressivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son antidepressivos que aumentan los niveles de serotonina en el cerebro. La serotonina es un neurotransmisor que regula el estado de ánimo, el sueño y la ansiedad. Algunos ejemplos de ISRS son fluoxetina (Prozac), citalopram (Celexa), paroxetina (Paxil) y sertralina (Zoloft).

IRSN: los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) también se utilizan para tratar los síntomas del estrés y la ansiedad. Son antidepressivos que aumentan los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro. La noradrenalina es otro neurotransmisor que influye en el estado de ánimo, la atención y el estrés. Algunos ejemplos de IRSN son venlafaxina (Effexor), duloxetina (Cymbalta) y desvenlafaxina (Pristiq).

- **Betabloqueantes:** son medicamentos que bloquean los receptores betaadrenérgicos, que se encuentran en el corazón y en otros tejidos del cuerpo. Al bloquear estos receptores, los betabloqueantes reducen la acción de las hormonas como la adrenalina y la noradrenalina en el corazón, con ello disminuye la frecuencia cardíaca y reduce la fuerza de contracción del corazón. De hecho, los betabloqueantes reducen la respuesta del sistema nervioso simpático responsable de la respuesta de "lucha o huida", con lo que ayudan a controlar los síntomas físicos del estrés, como el dolor, la taquicardia, los temblores y los sudores [79]. Algunos ejemplos son propranolol (Inderal), atenolol (Tenormin) y metoprolol (Lopressor).
- **Análogos de GABA:** el ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio, lo que significa que bloquea o impide ciertas señales cerebrales y reduce la

actividad del sistema nervioso. Al hacerlo, el GABA puede ayudar a reducir el estrés, la ansiedad, el miedo y el insomnio. El GABA también puede disminuir la presión arterial y tener efectos anticonvulsivos. Algunos medicamentos utilizados como ansiolíticos y para reducir el estrés actúan aumentando los niveles de GABA en el cerebro. Ejemplos de estos medicamentos incluyen el pregabalina y el gabapentin.

- **Neurolépticos:** también conocidos como antipsicóticos, estos medicamentos se centran en reducir la dopamina a nivel de su síntesis, recaptación o retransmisión. Algunos de los más comúnmente utilizados son la risperidona, la quetiapina y la olanzapina. Su prescripción se suele hacer cuando otras opciones no funcionan o cuando la persona tiene un trastorno psicótico o conductual asociado.

Para el uso de estos fármacos es necesaria una prescripción médica y se consideran una serie de criterios. Es importante valorar la gravedad y duración de los síntomas, la medicación concomitante por el riesgo de efectos adversos e interacciones, las comorbilidades físicas y mentales asociadas y, además, requiere un seguimiento periódico durante el curso de todo el tratamiento.

3.2. No farmacológicas

En cuanto a intervenciones no farmacológicas existen un gran número de terapias que contribuyen a manejar y disminuir el estrés. En este estudio se han utilizado dos intervenciones para reducción del estrés: el biofeedback y el mindfulness, descritas a continuación. Otras opciones incluyen terapias psicológicas, bien como recomendaciones para contribuir en la mejoría del bienestar psicológico.

3.2.1. Biofeedback

El biofeedback puede definirse como una intervención diseñada para facilitar la autorregulación de algunos procesos corporales. El individuo es realimentado con la información, generalmente visual o auditiva, sobre un determinado parámetro fisiológico y a través de algunas pautas sencillas puede aprender a modificar la función o el proceso fisiológico que genera este parámetro. Por ejemplo, la información visual de cómo su forma de respirar repercute en la frecuencia cardíaca, permite al individuo aprender a adecuar su respiración hasta conseguir un ritmo cardíaco deseado.

La investigación sobre el biofeedback se intensificó en la década de 1960, unificando diversos ámbitos como la psicología, la neurofisiología, la cibernética y la medicina. Los primeros estudios reportaban que funciones neuronales y psicósomáticas supuestamente controladas de forma automática, podrían ponerse bajo un control operante, esto es, a través de la retroalimentación los individuos podrían aumentar la consciencia y el control de respuestas específicas del cuerpo. La investigación inicial mostró el control voluntario de la actividad de las ondas cerebrales alfa [80], el funcionamiento visceral interno en animales [81] y la actividad muscular [82].

Wiener, que es considerado el padre de la cibernética, tomó el concepto de “feedback” (retroalimentación), inicialmente utilizado en los sistemas de control y en ingeniería eléctrica, aplicándolo a la cibernética como sistema de regulación de la respuesta individual [83]. La información de los resultados obtenidos en el momento anterior modula la nueva respuesta perfeccionando de esta forma el funcionamiento del sistema. Posteriormente, Sattar y Valdiya [84] lo formalizaron como un método de tratamiento en psiquiatría basándose en distintas respuestas: electrodérmica, electromiográfica, electroencefalográfica, entre otras.

A medida que estos estudios obtuvieron la atención de los médicos, se empezó a aplicar el biofeedback para tratar diversos trastornos, como la migraña, la hipertensión y algunos tipos de enfermedades neuromusculares. La importancia que fue tomando en el área del estrés, incentivó importantes enfoques de la investigación relacionados a los mecanismos de acción del biofeedback,

como la relajación aprendida, la reducción de síntomas relacionados con el estrés y como estrategia de autorregulación emocional.

La tecnología que iba avanzando proporcionó una instrumentación más eficiente y fiable, la mayoría de los sistemas de biofeedback se volvían cada vez más compactos y atractivos. Algunos de ellos tenían un formato portátil y otros, más sofisticados, se integraban con una pantalla de ordenador y permitían la visualización de las respuestas fisiológicas de interés. Los sistemas integrados eran capaces de monitorizar una amplia variedad de señales fisiológicas simultáneamente y de almacenar los resultados de las sesiones para referencia futura. Esto permitió un estudio en profundidad de las diversas teorías propuestas sobre los fundamentos del biofeedback y validación de sus aplicaciones clínicas.

Modalidades y aplicaciones

Las aplicaciones del biofeedback son muy variadas y se han realizado investigaciones en varios campos. Cualquier señal fisiológica monitorizada puede ser utilizada en el entrenamiento con biofeedback, no obstante, son necesarios estudios para determinar si su aplicación es clínicamente relevante. Por ejemplo, el entrenamiento con biofeedback aunque sea capaz de inducir a una reducción de la presión arterial, puede que este efecto no sea suficiente para normalizar una presión arterial elevada, por lo que no justificaría su aplicabilidad clínica. A continuación, revisamos las modalidades de biofeedback y sus aplicaciones más comunes.

- **Electromiografía (EMG):** se utiliza de la señal de EMG para medir la actividad muscular y se usa a menudo en el tratamiento de afecciones como dolores de cabeza por tensión, bruxismo, incontinencia urinaria y trastornos del suelo pélvico. Respecto al dolor de cabeza, el biofeedback muscular asociado a la relajación se mostró ser la intervención eficaz con alto grado de evidencia [85]. Además, una revisión reciente reportó la eficacia en la reducción de la actividad motora relacionada al bruxismo después de un corto periodo de intervención utilizando el biofeedback de estimulación eléctrica contingente (CES) [86]. En la incontinencia urinaria también fue reportada como una intervención eficaz [87].
- **Neurofeedback:** se utiliza de la electroencefalografía (EEG) para medir la actividad de las ondas cerebrales y se aplica para entrenar a las personas para lograr estados mentales específicos, como aumentar la relajación o mejorar el enfoque. Se utiliza comúnmente en trastornos de salud mental y del neurodesarrollo, como, por ejemplo, en la depresión [88] y el TDAH [89,90].
- **Actividad electrodérmica (EDA):** mide los cambios en la actividad eléctrica de la piel, principalmente provocados por la actividad de las glándulas sudoríparas. A menudo se utiliza para evaluar los niveles de estrés y enseñar técnicas de relajación. Se aplica, por ejemplo, a pacientes con epilepsia refractaria ya que el estrés es considerado un importante factor desencadenante de las crisis, logrando reducción en la ocurrencia de los ataques [91].
- **Variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV):** utiliza el electrocardiograma (ECG) para medir la variación en el intervalo de tiempo entre los latidos cardiacos, que es un indicador de la actividad del SNA. Se utiliza en condiciones psicológicas, para reducir el estrés [92] y mejorar la regulación emocional [93], y en condiciones clínicas como la hipertensión arterial [94].
- **Temperatura:** se centra en los cambios en la temperatura cutánea y puede ser útil en el tratamiento de algunas condiciones clínicas. Para la enfermedad de Raynaud, que afecta el flujo sanguíneo periférico ante temperaturas frías o emociones fuertes, el biofeedback termal fue ampliamente propuesto como una intervención relevante [95,96]. También fue sugerido en el tratamiento de migrañas [97] y trastornos del sueño [98], aunque está menos estudiado en estos contextos.

- **Respiración:** analiza los patrones de respiración y se puede usar para el aprendizaje de la respiración diafragmática, lo que ayuda a la relajación y la reducción del estrés y ansiedad [56]. También se aplica a menudo a personas con asma [99] y con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) [100]. Muchas veces se utiliza conjuntamente a un capnómetro, sensor que detecta los niveles de dióxido de carbono (CO₂) al final de la exhalación, siendo útil para reducir la hiperventilación, por ejemplo, en el TEPT [101].

Así pues, está claro que una modalidad puede servir para una gran variedad de condiciones, desde el tratamiento de enfermedades mentales y clínicas hasta la mejora del rendimiento en deportes y en tareas cognitivas. También se puede optar por el biofeedback multimodal, es decir, que incorpora dos o más señales fisiológicas medidas y retroalimentadas al practicante. Muchos dispositivos permiten el registro simultáneo que varias señales, proporcionando una información más completa acerca del comportamiento de la respuesta fisiológica, por ejemplo, al registrar el ECG y la respiración, es posible calcular la HRV y proporcionar este feedback al individuo. En algunos casos, esta modalidad se mostró superior en alcanzar los resultados positivos del biofeedback.

Biofeedback de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV)

El biofeedback de variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV-BF) se centra en la medición y regulación de la HRV que, como ya descrito anteriormente, se refiere a la variación en los intervalos de tiempo entre latidos. Cuando estos intervalos son muy regulares y varían poco es indicativo que la persona tiene menor capacidad de adaptarse a las demandas del ambiente y, así, mayor riesgo de consecuencias negativas en la salud. La HRV está influenciada por la interacción compleja entre las ramas simpática y parasimpática del SNA. En una situación de estrés prolongado, el SNA suele estar en desequilibrio, sea por una hiperactivación de su rama simpática o bien por el agotamiento, generando un embotamiento o evitación a experimentar ciertas emociones. En este sentido, el HRV-BF tiene como objetivo aumentar la HRV, estimulando así la activación parasimpática, mejorando su capacidad de manejar el estrés, la regulación emocional y promoviendo el bienestar general.

La instrumentación utilizada permite un fácil registro de señales fisiológicas y mediciones cuantitativas. Se colocan sensores de electrocardiograma (ECG) y respiración, se analizan las señales, y se presenta al individuo su respiración o HRV en tiempo real a través de un feedback visual o auditivo, en general mediante gráficos de onda o de barras, o con pistas auditivas. Inicialmente, el entrenamiento se suele dar a través de ejercicios respiratorios que es lo más intuitivo para empezar la práctica, y la información de la respiración se presenta en tiempo real para que el individuo pueda aprender a controlarla. Después de algunas prácticas, se presenta el gráfico de la HRV y el objetivo es maximizar la HRV a través de su respiración. Gradualmente, y también con la práctica diaria, el individuo va alcanzando la autorregulación y logrando los beneficios.

Esta modalidad es ampliamente aplicada para problemas de salud mental [102]. Ha sido considerada una intervención eficaz para reducir el estrés y la ansiedad [103,104], mitigar los síntomas de estrés postraumático [105], y reducir los síntomas de depresión [88,106,107]. También produce efectos positivos en funciones ejecutivas como mejora en la atención, la inhibición y la memoria de trabajo, que son habilidades afectadas en diversas psicopatologías [108].

Uno de los mecanismos HRV-BF se basa en la relación fisiológica entre los sistemas cardiovascular y respiratorio, que está mediado por el nervio vago, también conocido como arritmia sinusal respiratoria (RSA), donde la frecuencia cardíaca aumenta durante la inhalación y disminuye durante la exhalación. Respirar a una determinada frecuencia respiratoria - en general entre 4,5 y 6,5 ciclos por minuto (frecuencia de resonancia) - estimula las propiedades resonantes del sistema cardiovascular, lo que produce mayores oscilaciones de la frecuencia cardíaca, resultando en una mayor HRV y otros efectos beneficiosos, como un mejor intercambio de gases en los pulmones [109].

El otro mecanismo de HRV-BF es la estimulación del barorreflejo, que también está regulado por el nervio vago y es responsable por la regulación de la presión arterial (PA). Ante un aumento de la PA, el barorreflejo induce un rápido ajuste de la frecuencia cardíaca, reduciendo el flujo sanguíneo y, posteriormente, reduciendo la PA. Nuevamente, al respirar a la frecuencia de resonancia, el RSA estimula el barorreflejo, fortaleciendo así su sensibilidad. Por lo tanto, el entrenamiento HRV-BF estimula la actividad parasimpática tanto a través de RSA como del barorreflejo, buscando mejorar así el funcionamiento del SNA [110].

Se ha demostrado pues que el HRV-BF tiene efectos positivos en varios aspectos de la salud, incluida la reducción del estrés, el control de la ansiedad, la mejora del rendimiento y la salud cardiovascular. También se puede usar junto con otras intervenciones terapéuticas para afecciones como hipertensión, dolor crónico y trastornos del estado de ánimo.

3.2.2. Mindfulness

El término *mindfulness* es la traducción inglesa utilizada para *sati*, palabra proveniente de la lengua pali (idioma utilizado originalmente en los registros de Buda), que connota “conciencia”, “atención” y “recuerdo”. Este concepto define un estado de la mente que permite ser consciente, prestar atención y acordarse de mantenerse presente [111]. Como su traducción al español no es sencilla, se han adoptado las expresiones “atención plena” o “consciencia plena” [112]. En este estudio emplearemos directamente el vocablo *mindfulness*.

Una de las definiciones de *mindfulness* más utilizadas es la propuesta por Jon Kabat-Zinn, el pionero en los estudios de *mindfulness* como intervención en el ámbito clínico. Según Kabat-Zinn el *mindfulness* es definido como “prestar atención de manera intencionada al momento presente, sin juzgar”. Él también afirma que todos somos conscientes en un grado u otro dependiendo de la circunstancia, por tanto, la conciencia es una capacidad inherente a la especie humana. Luego, el objetivo de esta intervención es aplicar esa conciencia a nuestras experiencias: pensamientos, emociones, sensaciones corporales y el entorno que nos rodea. La práctica enfatiza la aceptación y la no reactividad, lo que permite a las personas observar sus experiencias sin detenerse a juicios o reacciones automáticas [113].

A pesar de su origen ancestral como concepto desde hace más de 2500 años, la investigación sobre las intervenciones basadas en *mindfulness* empezó a finales de la década de 1970, y desde ahí hubo un creciente interés e incremento sustancial en las publicaciones enfocadas en este tema [114]. Kabat-Zinn, en la Universidad de Massachusetts (EEUU), fue quien desarrolló la primera intervención, conocida como Programa de Reducción del Estrés basado en *Mindfulness* (*Mindfulness-Based Stress Reduction*, MBSR), inicialmente aplicada para ayudar a pacientes a sobrellevar mejor el dolor crónico [115].

En la década de 1990, el uso de MBSR se amplió a la población no clínica y a otros entornos clínicos, creándose nuevos enfoques de intervención. Como ejemplo podemos citar la Terapia Cognitiva basada en el *Mindfulness* (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy*, MBCT), orientado a la prevención de recaídas en la depresión, que presentó resultados favorables en pacientes depresivos que no respondían efectivamente al tratamiento habitual [116,117]. Los beneficios del *mindfulness* se han reportado también en sujetos sanos, observándose una reducción de los síntomas de ansiedad, mejor capacidad de afrontamiento al estrés, incremento del rendimiento neuropsicológico, mejor regulación emocional y en el bienestar general [118,119].

Años más tarde, los efectos del *mindfulness* empezaron a ser explorados en pacientes con TDAH, con resultados que sugerían mejora en aspectos conductuales y cognitivos [120]. Hoy en día, está reportado que las intervenciones basadas en *mindfulness* son una de las mejores opciones entre las terapias complementarias para abordar los déficits asociados al TDAH, probablemente porque ambos

pasan por procesos similares [121,122]. Los niños con TDAH tienen dificultades para mantener la atención y controlar los impulsos, mientras que el mindfulness busca mejorar el nivel de conciencia en el momento presente y la capacidad reguladora para observar estímulos externos e internos sin reaccionar ante ellos [123].

En el ámbito clínico, se encuentran en la literatura científica muchos estudios sugiriendo su utilidad y efectividad en el tratamiento de distintos trastornos mentales, tanto en población adulta como infantil [124]. Algunos ejemplos son los trastornos de estados de ánimo, como la depresión mayor [125], que tiene un nivel de efectividad más consolidado en la literatura, o el trastorno bipolar [126]; trastornos de ansiedad [127]; trastornos de conducta alimentaria [128]; adicciones [129] y psicosis [130].

En niños, uno de los ámbitos con mayor interés ha sido el entorno escolar con resultados en mejora del rendimiento académico [131]. También se han estudiado los efectos del mindfulness en los trastornos de externalización: TDAH, Trastorno Negativista Desafiante (TND) y trastornos de conducta [132], trastorno de espectro autista [133] y trastornos de aprendizaje [134]. No obstante, los estudios, sobre todo en niños y adolescentes, tienen limitaciones como el uso de diferentes programas de intervención, y variadas metodologías, dificultando así las comparaciones. Por este motivo, la investigación de los efectos del mindfulness en esta población tiene la necesidad de ser ampliada para corroborar las evidencias existentes.

Mecanismos de acción

Se ha sugerido que el mindfulness incluye por lo menos 3 componentes que interactúan estrechamente para constituir un proceso de **mejora de la autorregulación**: (1) **regulación de la atención**, (2) **regulación emocional** y (3) **autoconciencia** (disminución del procesamiento autorreferencial y mejora en la conciencia corporal). Estos mecanismos parecen ocurrir para producir los beneficios de la práctica de mindfulness [135].

Varios estudios de neuroimagen han investigado cambios en el cerebro después de la intervención basada en mindfulness y se han observado cambios en la estructura y función cerebral. Se ha reportado la activación de diversas áreas cerebrales como por ejemplo la corteza prefrontal, la ínsula, el hipocampo y la corteza cingulada [136]. Estas regiones del cerebro están justamente relacionadas a la toma de conciencia, los procesos de memoria y la regulación emocional. En particular, las cortezas insular y cingulada media tienen un papel importante en la red autonómica central, que controla la actividad de los nervios parasimpáticos y simpáticos. Es a través de esta vía neural, parece que se induce la relajación del cuerpo durante la meditación [137].

La reducción del estrés podría ser un mediador potencial de los efectos de la práctica de mindfulness en la función neuronal. Se ha sugerido que el mindfulness reduce el estrés conduciendo a la activación parasimpática y la inhibición simpática [138]. Otro aspecto importante del mindfulness que parece contribuir a la inducción de la activación parasimpática son los ejercicios de respiración. Por ejemplo, una frecuencia respiratoria más lenta, menor que 10 respiraciones por minuto, también tiene efectos en el ritmo cardíaco, lo que llamamos arritmia sinusal respiratoria (RSA) [139]. El cambio a un estado mental más tranquilo puede ser inducido por un mayor grado de sincronización cardiorrespiratoria, es decir, una sincronía entre los cambios hemodinámicos con frecuencias cardíaca y respiratoria más lentas, resultantes de la meditación [140].

La evidencia más consistente relacionada a la reducción del estrés a través del mindfulness es de los estudios que utilizaron cuestionarios autorreportados para medirlo [118]. Otros estudios también examinaron variables bioquímicas y parámetros fisiológicos: niveles de cortisol, presión arterial, electroencefalograma, variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y otros, en gran parte con resultados poco concluyentes.

En contrapartida, existen otros estudios con resultados significativos, como el de Tang et al. [141] que reportaron una reducción de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y de la componente fásica de la EDA (que corresponde a respuestas rápidas ante un estímulo), y Tung y Hsieh [142] que demostraron el aumento de parámetros de la HRV, como la potencia en la banda de alta frecuencia (HF), que es un indicador del tono vagal. Recientemente, también se ha sugerido una mejora en la calidad del sueño asociada a un aumento de la HRV durante el sueño, en el grupo que realizó una práctica breve de mindfulness [143].

La práctica constante también es un importante factor para observar los beneficios como mejora en la regulación de la atención y en la regulación emocional. La investigación reveló que practicantes con más experiencia presentan menos reactividad emocional, lo que facilita una recuperación eficaz después de un estímulo adverso. Fue observada una recuperación más rápida de la EDA después de un estresor [144], lo que representa, por lo tanto, una actividad simpática reducida y una menor probabilidad de reaccionar ante un estresor. Fueron reportados también distintos cambios en la activación cerebral, cuando comparados los meditadores expertos a los practicantes iniciantes. Se ha sugerido que estructuras como el caudado (desconexión de información irrelevante), la región parahipocámpal (control del flujo mental de pensamientos) y la corteza prefrontal medial (autoconciencia), representan una red cortical central para el estado meditativo, independiente de la técnica de meditación [145].

Programas y técnicas de mindfulness

De manera general, los programas de mindfulness buscan incorporar la meditación con determinados tipos de ejercicios de concentración en sensaciones corporales. El cuerpo y la respiración funcionan como importantes puntos de anclaje, ya que siempre se sitúan en el momento presente y, ante una distracción, pueden ser la referencia para que la atención se vuelva a focalizar. A menudo, estamos atentos a nuestros pensamientos y emociones, pero en general estos se sitúan en el pasado o el futuro. Por lo tanto, centrarse en las sensaciones corporales nos permite salir de la preocupación ansiosa y las emociones negativas [146].

Las técnicas más utilizadas son divididas en 2 tipos: (1) prácticas formales, que tienen como objetivo prestar atención a un objeto externo, como el ruido de la campana, o a alguna región/proceso interno, como la respiración; y (2) las prácticas informales, que están focalizadas en la atención en una actividad de la vida cotidiana, por ejemplo, comer, andar etc [146].

El Programa MBSR, creado por Kabat-Zinn, fue propuesto como un tratamiento grupal y, actualmente, se estructura en 8 sesiones presenciales con duración de 2,5 a 3,5 h. En una de las sesiones se realiza un día intensivo o retiro del silencio, y se orientan prácticas diarias de meditación de 45 minutos. Durante las sesiones, los participantes aprenden diferentes tipos de prácticas, como meditación sentada, meditación con conciencia de la respiración, el *body scan*, yoga y el caminar consciente. El ejercicio *body scan* (autoexploración corporal), por ejemplo, consiste en realizar un repaso activo y minucioso de las zonas del cuerpo, estando atento a las sensaciones que se producen. También incluye técnicas informales, que tienen enfoque en actividades diarias como descrito anteriormente [147].

Los programas a lo largo de los años de investigación fueron adaptados dependiendo de la condición clínica y de la población a la cual era dirigida. El primer programa con enfoque en niños fue basado en ambos MBCT y MBSR, y propuesto por Van der Oord [148] para niños con TDAH. El tratamiento era conducido en grupos de 4 a 6 niños juntamente con sus padres, y consistía de 8 sesiones semanales de 90 minutos. Los niños realizaban ejercicios específicos para mejorar la atención y el autocontrol, bien como recibían recomendaciones escritas para la práctica en casa. Se les enseñaba, además, como aplicar lo aprendido a situaciones de la vida como distraerse en la escuela. Este es solo un ejemplo

de cómo los protocolos publicados inicialmente pueden cambiar para ajustarse a diferentes de individuos.

3.2.3. Otras

Entre otras intervenciones o estrategias para manejar el estrés podemos citar las siguientes:

- **Psicoterapias:** Se basan en la interacción regular entre el psicólogo y el paciente, con el objetivo de ayudar al individuo a mejorar su bienestar emocional, modificando sus pensamientos negativos, cambiando su conducta y manejando sus problemas de una manera más eficaz.
- **Técnicas de relajación:** Prácticas como la respiración profunda, la relajación muscular progresiva, la meditación y el yoga pueden reducir el estrés al promover la relajación y disminuir la respuesta del cuerpo.
- **Higiene del sueño:** son 10 recomendaciones creadas por la *World Sleep Society*, con el objetivo de ayudar a los individuos a crear hábitos para asegurar la calidad del sueño y prevenir desajustes de horarios. Un descanso de calidad resulta en una disminución de los niveles de cortisol y en la mejoría el funcionamiento del sistema inmunológico.
- **Ejercicio físico:** La actividad física regular, como caminar, correr, nadar o practicar deportes, puede ser muy beneficiosa para reducir el estrés. El ejercicio libera endorfinas, hormonas que generan una sensación de bienestar y disminuyen la percepción del estrés.
- **Socialización y apoyo social:** Mantener conexiones sociales sólidas y recibir apoyo emocional de amigos, familiares o grupos de apoyo puede ayudar a reducir el estrés. Compartir experiencias, expresar emociones y recibir el respaldo de otros puede tener un impacto positivo en el bienestar mental.
- **Gestión del tiempo y establecimiento de límites:** Existen técnicas específicas para manejar el estrés como el establecimiento de metas realistas, la organización, aprender a priorizar tareas, establecer límites y delegar responsabilidades que pueden reducir la sensación de estar abrumado y disminuir el estrés relacionado con las demandas y presiones diarias.
- **Hobbies y actividades placenteras:** Participar en actividades como leer, escuchar música, pintar, cocinar o cualquier otra afición, puede ser una forma efectiva de distraer la mente, relajarse y reducir el estrés.
- **Prácticas de autocuidado:** El autocuidado integral, incluyendo una alimentación saludable, calidad de sueño, descanso adecuado, manejo del tiempo libre y evitar el exceso de trabajo, puede tener un impacto positivo en la gestión del estrés.

Está claro que la vulgarización del término y la complejidad del estrés dificultan la eficacia de su tratamiento. Mientras que la eficacia de los fármacos es objeto de interés de ensayos clínicos en amplias poblaciones, la eficacia del resto de intervenciones que se citan viene avalada por la cultura popular, por aproximaciones difusas de sus efectos fisiológicos o psicológicos.

A pesar de lo dicho anteriormente, los ensayos sobre las intervenciones farmacológicas avalan su eficacia “en media”, cuando ello es posible, dan información los casos en que está indicada la aplicación de tal o cual droga y de aquellos en los que su uso no representa una mejora y, no obstante, no será posible asegurar su utilidad para un individuo determinado en un contexto específico sino hasta después de un periodo relativamente largo de tratamiento.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Tal y como se ha descrito en la introducción, el estrés fue declarado por la OMS como la epidemia del siglo XXI, constituyendo un problema de salud pública, con impactos negativos tanto en el ámbito económico como el social. Además, está reportado como desencadenante de muchas otras enfermedades físicas y trastornos de salud mental, que resultan en un aumento de la discapacidad, bajas laborales y sobrecarga del sistema de salud. Esto justifica la realización de estudios de investigación que contribuyan al avance de conocimiento sobre los mecanismos subyacentes del estrés mediante sus manifestaciones fisiológicas, que podrán permitir su medición y detección precoz, además de una intervención asertiva y personalizada para prevenir o mitigar el efecto dañino que puede provocar.

El hecho de tener una definición difusa del estrés dificulta la elaboración de una herramienta para cuantificarlo que esté ampliamente aceptada, lo que es crucial para conocer su gravedad, poder hacer un seguimiento y valorar su evolución. La falta de un estándar de medida hace más difícil la comunicación entre los profesionales de salud, limitando comparaciones y dificultando la elección de la estrategia de tratamiento más adecuada para cada perfil de individuo. Los instrumentos utilizados actualmente tienen limitaciones relacionadas a sesgos de memoria retrospectiva, por veces se limitan a un único índice que nos es capaz de explicar toda la complejidad de la respuesta al estrés y, por otro lado, suponen un procedimiento invasivo, como la medición de componentes bioquímicas en sangre. Por estas razones, modelos fisiológicos multiparamétricos pueden abarcar más información y proporcionar una estimación más robusta del nivel de estrés.

Las evidencias relacionadas a las intervenciones de reducción de estrés son, en muchos casos, todavía contradictorias y no pueden ser generalizadas a cualquier población, dejando clara la necesidad de profundizar su estudio y que se proponga un procedimiento fiable para evaluar su eficacia para un individuo en particular. Si somos capaces de valorar cuantitativamente y con una cierta precisión el nivel de estrés podremos valorar la eficacia de cualquiera de las intervenciones mencionadas previamente de forma relativamente fácil y rápida.

Por todo ello, nos planteamos utilizar un procedimiento sencillo que pueda valorar objetivamente la eficacia de intervenciones de reducción de estrés a través de modelos multiparamétricos. Para evaluar su viabilidad se diseñaron dos estudios piloto para evaluar los efectos de una intervención específica en poblaciones expuestas a un estresor común. Los resultados permitirán validar este procedimiento, contribuyendo para su aplicación en la práctica clínica y tratamiento más asertivos.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El propósito de esta tesis es el desarrollo de una metodología objetiva y fiable de valoración del nivel de estrés, que pueda ser aplicada para evaluar la eficacia de intervenciones de reducción de estrés y así sentar las bases para determinar un tratamiento más asertivo y personalizado.

4. HIPÓTESIS

- Existen intervenciones no farmacológicas para la disminución del estrés que una vez demostradas eficaces, serán de utilidad en la práctica clínica para la prevención del desarrollo de enfermedades mentales, o bien para la mitigación de síntomas de trastornos preexistentes.
- A través del registro de un conjunto de parámetros fisiológicos, es posible valorar de forma cuantitativa y no invasiva la disminución del nivel de estrés como consecuencia de la aplicación de terapias o de intervenciones *ad hoc* en un determinado individuo.
- Una intervención eficaz se verá reflejada a nivel psicológico/funcional por la reducción de síntomas de salud mental (cuestionarios psicométricos *gold standard*) y a nivel fisiológico midiendo los cambios en el nivel de estrés mediante modelos predictivos compuestos por parámetros fisiológicos.
- El mismo procedimiento utilizado podrá ser ajustado y reproducido a través de un dispositivo wearable, lo que permitirá hacer un seguimiento pasivo y menos intrusivo del nivel de estrés.

5. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es proponer y validar un procedimiento objetivo y no invasivo basado en parámetros fisiológicos para evaluar la eficacia de intervenciones de reducción de estrés en disminuir el estrés y síntomas de trastornos de salud mental.

Aunque por construcción el procedimiento puede aplicarse para evaluar la eficacia de cualquier terapia o intervención, se desarrollará la validación experimental aplicando dos intervenciones no farmacológicas sobre distintas poblaciones.

5.1. Objetivos específicos

1. Hacer una revisión bibliográfica de las intervenciones dirigidas a reducir el estrés y seleccionar dos de las intervenciones no farmacológicas más consistentes y comúnmente utilizadas.
2. Establecer una metodología que permita la valoración de la eficacia de intervenciones de reducción de estrés a partir de parámetros fisiológicos.
3. Seleccionar las poblaciones en las que validar la metodología propuesta y diseñar el protocolo experimental para cada una de ellas.
4. Realizar estudios piloto experimentales con las dos poblaciones, analizar los datos recogidos y ajustar de los modelos fisiológicos multiparamétricos para comprobar la validez del procedimiento propuesto.
5. Evaluar la fiabilidad de los registros de un dispositivo wearable para reproducir el procedimiento propuesto y así facilitar la monitorización continua y seguimiento clínico

IV. METODOLOGÍA

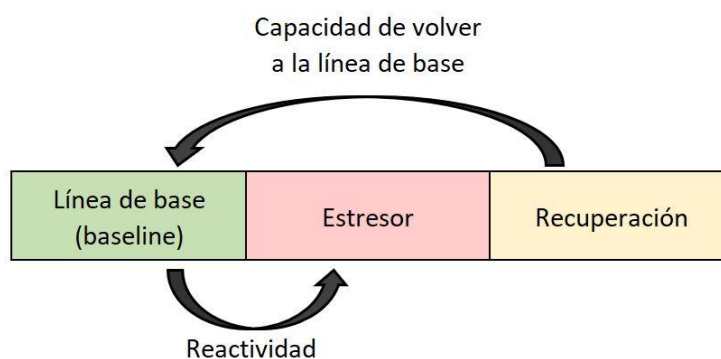
Evaluar la eficacia de cualquier intervención consiste en comprobar que la variación entre la situación anterior y posterior a la misma corresponde al objetivo que perseguía, y esto es independiente del tipo de intervención. En nuestro caso, el éxito de una intervención que busca reducir el estrés consistirá en comprobar que, una vez practicada la intervención, el nivel de estrés se ha reducido efectivamente. En la misma forma, siguiendo esta línea, una intervención será mejor que otra si consigue que la reducción sea mayor, es decir, si consigue mejores resultados.

El párrafo anterior, sirve para dejar claro el esquema metodológico que utilizaremos en este trabajo: valoraremos la eficacia de una intervención de reducción de estrés, comparando el momento que la precede (PRE) y el momento después de finalizada la intervención (POST). Implícitamente, ello significa que disponemos de una forma de valoración que puede aplicarse continuamente, lo más objetiva, sensible, no invasiva, específica y con las menores interferencias posibles. En este trabajo adoptaremos como procedimiento de evaluación modelos multiparamétricos compuestos de parámetros extraídos de señales electrofisiológicas [24,68,149,150] ajustándolos por comparación con los *gold standard* actuales y comprobando su validez para las dos intervenciones que utilizaremos: (a) protocolo de biofeedback en sanitarios en primera línea de atención a pacientes COVID-19, y (b) protocolo de mindfulness en niños diagnosticados con TDAH.

6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

De manera general ambos procedimientos experimentales se diseñaron para realizar evaluaciones en 3 etapas bien diferenciadas: a) línea de base (**Baseline**) representa el individuo en un estado basal de reposo; b) **Estresor**, el estado en el que se encuentra el individuo cuando se le somete a un estresor conocido; y c) **Recuperación**, el estado que se sucede hasta la vuelta al estado habitual. La Figura 5 representa esquemáticamente las tres etapas. Este diseño busca evaluar no solamente el nivel de estrés y los valores de los parámetros fisiológicas del sujeto en su estado basal, sino también investigar su respuesta fisiológica ante un estresor y su capacidad de recuperar los niveles basales al cabo de un cierto tiempo (fase de recuperación). Esta estructura sigue los estándares recomendados para estudios que analizan parámetros fisiológicos como la HRV, una vez que se puede observar integralmente la respuesta fisiológica [151].

Figura 5. Esquema de diseño del procedimiento experimental general



7. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS

En ambos procedimientos experimentales se registrarán las siguientes señales electrofisiológicas: electrocardiograma (ECG), fotopletimografía (PPG), respiración (Resp), actividad electrodérmica (EDA) y la temperatura cutánea (ST). A partir de estas señales se pueden extraer diversos parámetros fisiológicos que nos ofrecen información sobre la respuesta al estrés (detallados en el siguiente apartado).

El registro de las señales mencionadas se realiza a partir de dispositivos de grado médico: NeXus-10 MKII (Mind Media BV, Herten, Holanda) o Medicom 83 system, módulo ABP-10 (Medicom MTD Ltd, Rusia). Ambos dispositivos permiten el registro simultáneo de las diferentes señales electrofisiológicas y se pueden configurar fácilmente para adaptarlos a los requisitos de los diferentes estudios experimentales.

Simultáneamente a lo anterior, en el estudio 1 y en un subconjunto del estudio 2 se realiza el registro de las señales electrofisiológicas mediante el dispositivo wearable Empatica E4 wristband (Empatica Inc., Cambridge, MA, EEUU), que registra PPG, EDA y ST.

7.1. Tratamiento y procesado de las señales electrofisiológicas

Las señales electrofisiológicas antes mencionadas se analizan en ventanas de 1 minuto utilizando el BioSigBrowser [152] en el software MATLAB. De cada una de ellas se extraen distintos parámetros y se seleccionan a posteriori cuales tienen una mayor contribución en discriminar el estrés para la construcción de un modelo cuantitativo de evaluación. En la literatura se reportan más de 60 parámetros que pueden derivarse de las señales registradas, sin embargo, en esta tesis se han seleccionado únicamente los 25 que demostraron en estudios anteriores aportar información más relevante respecto a la respuesta al estrés y el funcionamiento del SNA.

Las señales son analizadas para cada sujeto, calculándose la media de todos los segmentos computables de 1 minuto para cada una de las etapas del procedimiento (es decir, *Baseline*, *Estresor*, etc.). De esta manera se pueden proceder las comparaciones PRE-POST intervención.

En algunos casos, se investiga la reactividad al estrés a través del cálculo de la resta entre la etapa del *Estresor* y la etapa *Baseline*, y así se reduce la influencia relacionada con las variaciones fisiológicas entre individuos. A continuación, se hace un resumen del tratamiento y procesado realizado para cada señal electrofisiológica.

a) Electrocardiograma (ECG)

A partir de la señal de ECG, con frecuencia de muestreo (F_s) entre 1.000 (Medicom) y 1.024 Hz (NeXus), la serie temporal del pico de R se detecta a través de la transformada de wavelet discreta [153]. Dada la robustez del algoritmo y la inspección visual de la calidad de las señales de ECG, no se realiza ningún preprocesamiento. Posteriormente, se verifica y corrige la existencia de latidos ectópicos o falsas detecciones mediante el algoritmo reportado en [154]. El algoritmo busca cambios repentinos en los intervalos entre latidos, realiza una interpolación donde encuentra latidos anormales y, en base a ello, propone una corrección a los mismos. Se aceptan segmentos de hasta tres latidos interpolados/corregidos que, después de esto, se toman como reales, dando lugar a una nueva serie de intervalos comúnmente denominada intervalos de normal a normal, o intervalos NN.

A continuación, se realiza un análisis en el dominio del tiempo para extraer la frecuencia cardíaca media (HR) en latidos por minuto; la desviación estándar entre los intervalos normales (SDNN); y la raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de intervalos entre latidos (RMSSD) a partir de los intervalos NN.

Para el análisis en el dominio de la frecuencia, las potencias baja y alta frecuencia (PLF - 0.04-0.15 Hz - y PHF - 0.15-0.40 Hz - respectivamente) se calculan a partir de la densidad espectral de la señal HRV, calculada mediante la transformada de Fourier. La HRV se obtiene restando la frecuencia cardiaca instantánea ($FC_{inst} = 1 / \Delta t_{RR}$), de una media de FC variable en el tiempo (HRM) filtrada con un filtro pasa bajos (frecuencia de corte de 0.03 Hz), es decir $HRV = FC_{inst} - HRM$. Este filtro es utilizado porque este rango explica los cambios principales en la HR [149].

La relación entre las bajas y altas frecuencias de HRV, LF/HF, se calcula como cociente entre la potencia absoluta en las bandas de baja y alta frecuencia. La potencia en la banda de muy baja frecuencia (VLF), en el rango de 0 a 0.03 Hz, se calculó a partir de la densidad espectral de potencia de la señal HRV. PLFn y PHFn representan la potencia de baja y alta frecuencia normalizada, i.e. excluyendo la potencia en muy baja frecuencia.

Los parámetros calculados con la banda de alta frecuencia extendida (HFex), ajustan su límite superior en un medio de la frecuencia cardiaca media, buscando que el cálculo de HF no sobre o infra estime la actividad parasimpática como propuesto en [68]. En este sentido, se calculan también la PLF normalizada (PLFexn) y el cociente (LF/HFex) sobre esta banda extendida.

b) Fotopletiografía (PPG)

La señal PPG (Fs: 1024 Hz en NeXus y 250Hz en Medicom), se filtra utilizando un filtro FIR (Respuesta finita al impulso) pasa bajos con frecuencia de corte de 35 Hz y, luego, un filtro FIR de paso alto con frecuencia de corte de 0.3 Hz. Los artefactos en la PPG se suprimen mediante un algoritmo basado en parámetros Hjorth descrito en [155]. Para calcular la frecuencia de pulso, se detectan los puntos medios de la señal PPG en esos intervalos de tiempo sin artefactos mediante un algoritmo basado en [156].

Posteriormente, la diferencia de tiempo media entre el pico R en la señal de ECG y el punto de aumento del 50%, correspondiente al pulso detectado en el dedo por la señal de PPG, se considera como el tiempo de llegada del pulso (PAT), y se calcula también su desviación estándar (stdPAT).

c) Respiración (Resp)

La onda de respiración (Fs: 512 Hz en NeXus y 250 Hz en Medicom) se preprocesa como descrito en [51], con un filtro FIR pasabanda con frecuencias de corte de 0,03 y 0,9 Hz. Posteriormente, se realiza el remuestreo de la señal a 4 Hz. La frecuencia respiratoria (FR) se estima a partir de la señal preprocesada utilizando un algoritmo basado en [58], el cual propone la estimación de la FR correspondiendo al pico máximo (Pk - picudez) de la densidad de espectro de potencia. La Pk se estima mediante transformada rápida de Fourier y se utiliza para estimar la concentración de potencia de la señal respiratoria. Cuando la Pk es superior al 65%, significa que la señal es más estable y se acepta el valor correspondiente a la Pk como frecuencia respiratoria en hercios (Hz). Para transformarla a la unidad habitual de medida, i.e., respiraciones por minuto (rpm), se multiplica el valor en Hz por 60.

d) Actividad electrodérmica (EDA)

La señal EDA (Fs: 512 Hz en NeXus y 250 Hz en Medicom) se inspecciona visualmente para eliminar los artefactos de movimiento y, en su caso, interpolar linealmente. Las ventanas con segmentos interpolados superiores al 25% se descartan y la señal resultante se remuestrea a 4 Hz. La señal EDA resultante se procesa de dos maneras diferentes. Primero, se realiza un análisis en el dominio del tiempo usando un modelo de optimización convexo, llamado cvxEDA [157], que descompone la señal como una combinación lineal de las componentes tónica y fásica, y algo de ruido (incorporando el error del modelo, artefactos y otros errores de medición). Se calcula el valor

medio de las componentes tónica (mTónico) y fásica (mFásico), las respectivas desviaciones estándar, y el área bajo la curva de la componente fásica (aucFásico).

La segunda es un análisis en el dominio de frecuencia, que se ha propuesto para evaluar la activación simpática a través de un parámetro denominado EDASymp [158]. En este análisis, la señal de EDA se filtra con un filtro FIR pasabanda con frecuencias de corte de 0,01 y 0,9 Hz, y se calcula la potencia de la respuesta electrodérmica en la banda de 0,045 a 0,25 Hz. Este ancho de banda parece tener relación con la dinámica simpática en condiciones sin ejercicio.

e) **Temperatura cutánea (ST)**

La señal de temperatura (Fs: 512 Hz en NeXus y 250 Hz en Medicom) se inspecciona visualmente para valorar si la presencia de artefactos significativos y no se necesita ningún procesamiento previo. Se calcula el valor promedio de la temperatura del dedo (TFinger), que corresponde a la temperatura periférica, con el sensor localizado en la yema del dedo meñique, y/o la del rostro (Tface), que corresponde a una temperatura proximal por el posicionamiento del sensor en la mejilla. En este caso se elige la mejilla del mismo lado de la mano no dominante para evitar que posibles movimientos de la mano afecten el registro de la señal.

Se calcula también el gradiente a partir de las sucesivas diferencias de Tfinger y/o Tface cada 10 segundos (TGrad), lo que indica la velocidad de cambio de la temperatura. Con relación a la amplitud se utilizó la potencia de la señal calculada como la media del cuadrado de la señal (TPow). Cuando se dispone de las temperaturas periférica y proximal, se calcula también el TRatio, que corresponde al valor medio de la razón entre la señal de la temperatura del rostro y del dedo para cada ventana de 1 min analizada.

La Tabla 1 a continuación, resume los parámetros fisiológicos calculados a partir de cada una de las señales electrofisiológicas mencionadas.

Los parámetros de HRV pueden extraerse de las señales de ECG o PPG indistintamente, aunque la señal ECG proporciona en general mediciones más precisas y la señal PPG suele contener más artefactos que afectan la detección de la onda de pulso. Cabe señalar que cuando se dispone de ambas señales, es posible calcular el llamado "tiempo de llegada de pulso" (PAT, por *Pulse Arrival Time*) que indica el tiempo que lleva desde que se produce el latido hasta que la onda de pulso correspondiente alcance una zona distal (dedo o muñeca, por ejemplo).

Tabla 1. Parámetros fisiológicos extraídos de las señales electrofisiológicas

Señal electrofisiológica	Parámetros extraídos	Descripción	Posicionamiento sensores
ECG o PPG	HR (lpm)	Frecuencia cardiaca media	<p>Derivaciones ECG:</p> <ol style="list-style-type: none"> Sensores en paralelo: 5^º espacio intercostal a lo largo de la línea axilar media izquierda y el otro simétricamente en el otro lado del costado Sensores en diagonal: caja torácica inferior izquierda y algo abajo de la clavícula derecha <p>Sensor PPG: En formato de pinza posicionado en el dedo corazón (mano no dominante)</p>
	SDNN (s)	Desviación estándar de los intervalos entre latidos	
	RMSSD (s)	Raíz cuadrática media de las diferencias de los intervalos NN consecutivos	
	SDSD (s)	Desviación estándar de las diferencias de los intervalos NN consecutivos	
	PVLF (s ⁻²)	Potencia absoluta en la banda de muy baja frecuencia (0.003-0.04 Hz)	
	PLF (s ⁻²)	Potencia absoluta en la banda de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz)	
	PHF (s ⁻²)	Potencia absoluta en la banda de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz) o	
	PHFex	Potencia en la banda extendida (0.15 Hz a un medio de la FC media)	
	LF/HF (AD)	Cociente entre LF y HF	
	LF/HFex	Cociente entre LF y HF en la banda extendida	
ECG y PPG	PAT (ms)	Tiempo de llegada del pulso, del inglés <i>pulse arrival time</i> , representa el tiempo entre el latido detectado por el ECG y el pulso detectado por la PPG	
	stdPAT (ms)	Desviación estándar del tiempo de llegada del pulso	
Resp	FR (Hz)	Frecuencia respiratoria	Banda respiratoria que detecta cambios de tensión, ajustada sobre las costillas
	Pk (%)	Pico del espectro respiratorio	

Señal electrofisiológica	Parámetros extraídos	Descripción	Posicionamiento sensores
EDA	mTónico (μS)	Media de la componente tónica, que refleja los cambios lentos. También descrito como <i>Skin Conductance Level (SCL)</i>	En la cara palmar de la falange medial o distal de los dedos índice y anular (mano no dominante)
	stdTónico	Desviación estándar de la componente tónica	
	mFásico (μS)	Media de la componente fásica, que refleja las respuestas rápidas típicamente asociadas a eventos de corto plazo. También descrito como <i>Skin Conductance Responses (SCR)</i>	
	stdFásico	Desviación estándar de la componente tónica	
	aucFásico ($\mu\text{S}\cdot\text{s}$)	Área bajo la curva de la componente fásica, relacionado a la SCR	
	EDASymp (AD)	Potencia en la banda 0.045-0.25 Hz de la señal de EDA	
ST	TFinger ($^{\circ}\text{C}$)	Promedio de la temperatura periférica	TFinger: yema del dedo meñique (mano no dominante) TFace: mejilla del lado de la mano no dominante
	TFace ($^{\circ}\text{C}$)	Promedio de la temperatura proximal	
	TGrad ($^{\circ}\text{C}$)	Promedio de las diferencias sucesivas de la temperatura cada 10 s	
	TPow ($^{\circ}\text{C}^2$)	Potencia media de la señal de temperatura	
	TRatio (AD)	Razón entre la temperatura periférica (dedo) y proximal (rostro)	

Nota: ECG: electrocardiograma. PPG: fotopleletismografía. Resp: respiración. EDA: actividad electrodérmica. ST: temperatura cutánea. AD: adimensional.

7.2. Preparación de los parámetros fisiológicos para los análisis estadísticos

Una vez procesadas las señales electrofisiológicas se obtiene una base de datos con los diferentes tramos de 1 minuto disponibles para cada individuo, identificados por etapa y condición. En este momento se realiza una inspección visual criteriosa de los datos para eliminar valores que no correspondan al rango fisiológico esperado reportado en literatura (p. ej., entre 50-150 lpm de frecuencia cardíaca para un adulto en reposo, con algo de margen considerando que esta se puede incrementar frente al estímulo estresante). Al empezar los análisis estadísticos igualmente se vuelve a pasar un filtro para que se eliminen *outliers* que sean mayores que 3 veces la desviación estándar de dicho parámetro.

A continuación, se verifican los coeficientes de variación de cada uno de los parámetros y aquellos que sobrepasan 45 se realiza una transformación logarítmica para reducir los efectos de la asimetría, ayudando que las varianzas sean más constantes. En general los parámetros en el dominio de la frecuencia de la HRV, los parámetros de EDA y el gradiente de la temperatura suelen presentar distribuciones asimétricas y cumplen el criterio para la transformación.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Todos los análisis estadísticos se realizaron en el programa SAS® (Statistical Analysis System) versión 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, Estados Unidos) y se asumió un intervalo de confianza del 95%, por lo que el resultado de la prueba estadística es considerado estadísticamente significativo cuando el p-valor es menor o igual a 0.05.

La normalidad de la distribución de las variables continuas se determinó por medio de la prueba de Shapiro-Wilk.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para resumir las características de la muestra, en la cual las variables continuas se presentan con la media y desviación estándar (DE), y las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentajes.

Para determinar la asociación o independencia entre variables categóricas se utilizó el test de la Chi cuadrado (χ^2), la prueba exacta de Fisher o la prueba de razón de verosimilitud (Likelihood ratio test), cuando el número de eventos esperados por nivel fuera pequeño.

Para comparaciones de variables continuas de muestras relacionadas, por ejemplo, comparaciones PRE-POST intervención, se utilizó el T-test para muestras apareadas en caso de distribución normal de los datos. De lo contrario, se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Para comparaciones de muestras independientes, se utilizó el T-test de Student o la prueba U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos.

V. VALIDACIÓN DE LA MEDIDA DE EFICACIA DE INTERVENCIONES DE REDUCCIÓN DE ESTRÉS

Como se ha descrito, se han realizado 2 estudios experimentales para comprobar la validez del procedimiento propuesto. Para ello se han seleccionado dos de las intervenciones no farmacológicas con mejores resultados reportados en la bibliografía consultada: biofeedback o por precisar más, biofeedback basado en HRV, y mindfulness. Aunque el procedimiento propuesto debe ser igualmente válido para estudios de terapias farmacológicas, se rechazó su utilización experimental por el hecho de ser más invasivo y propenso a efectos secundarios. Se rechazó también basar la comprobación en otras intervenciones, menos equiparables como pueden ser el ejercicio físico continuado, intervenciones continuadas como la coreografía u otro tipo de intervenciones basadas en recomendaciones *ad hoc* teniendo en cuenta la personalidad o las aficiones del individuo. A buen seguro, cualquiera de estas intervenciones puede mejorar el estrés en mayor o menor grado, sin embargo, su eficacia dependerá en gran manera del estado físico y mental de cada uno de los individuos. En consecuencia, su utilización para validación necesitaría tener en cuenta un mayor número de variables y con ello una muestra mucho mayor.

El estudio 1: protocolo de biofeedback aplicado a personal sanitario en primera línea durante la pandemia COVID-19, parte de una población adulta, cualificada con una carga de estrés reconocida mundialmente, inducida por un estresor común aunando varios otros estímulos estresantes bien conocidos y que actuaron de forma continuada durante largo tiempo: miedo a perder la vida, miedo a transmitir la enfermedad a sus allegados, incertidumbre, sensación de impotencia, impacto emocional constante viendo como personas cercanas perdían la vida, largas jornadas de trabajo, la necesidad del uso de los equipos de protección, etc. En esta muestra, (1) se ajustó el modelo basado en parámetros fisiológicos comprobándose su validez por comparación con los cuestionarios psicométricos utilizados habitualmente en la práctica clínica, y (2) con ello, se evaluó la reducción de estrés después de la aplicación de 5 sesiones de biofeedback. El hecho de disponer de valores de algunos parámetros ligados habitualmente al bienestar físico y emocional permitió también comprobar la efectividad de la intervención aplicada en la mejora de otros aspectos.

El estudio 2: Protocolo de Mindfulness aplicado en niños con diagnóstico reciente de TDAH, responde a conceptos totalmente distintos del anterior. Con ello, se pretende comprobar la amplia validez del procedimiento propuesto de medida de eficacia de intervenciones de reducción de estrés. El estudio parte de una población de niños entre 7 y 12 años, por tanto, con características fisiológicas, físicas, emocionales y de formación totalmente distintas. Una muestra en la que el estrés es producto del trastorno diagnosticado, debido a las dificultades para organizar tareas y administrar el tiempo, y no al contrario. Y en la que se aplican tratamientos buscando mejorar la capacidad de respuesta en circunstancias estresantes.

Indicar que este estudio, realizado en colaboración con el Hospital Sant Joan de Déu, no se concibió únicamente para dar respuesta a las hipótesis que se plantean en esta tesis sino principalmente para buscar un procedimiento de valoración del TDAH basado en parámetros fisiológicos y determinar la conveniencia de la aplicación de una intervención de mindfulness en comparación al tratamiento habitual.

En este estudio, la muestra a analizar tiene tres componentes: (1) niños con diagnóstico reciente de TDAH que recibieron el tratamiento habitual, (2) niños con diagnóstico reciente de TDAH que recibieron una intervención basada en mindfulness y (3) niños con neurodesarrollo típico. Por su parte, la hipótesis específica a verificar consiste en ver: (1) si los valores del conjunto de parámetros fisiológicos permiten diferenciar los grupos TDAH y el no-TDAH, (2) si ajustando el modelo de

valoración diseñado (basados en parámetros fisiológicos), se consigue, también en este caso, correlaciones significativas con las valoraciones habituales de la práctica clínica y (3) si las valoraciones obtenidas en el segundo grupo son significativamente más próximas al tercer grupo que al primero.

9. ESTUDIO 1: PROTOCOLO DE BIOFEEDBACK PARA TRABAJADORES SANITARIOS

Parte del texto y datos presentados en este apartado forman parte de la siguiente publicación:

Castro Ribeiro, T., Sobregrau Sangrà, P., García Pagès, E., Badiella, L., López Barbeito, B., Aguiló, S., & Aguiló, J. (2023). Assessing Effectiveness of Heart Rate Variability Biofeedback to Mitigate Mental Health Symptoms: a pilot study. *Frontiers in Physiology*, 14, 737.

9.1. Estado del arte

El biofeedback de variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV-BF) fue propuesto en la literatura como una intervención prometedora para reducir el malestar psicológico en los trabajadores sanitarios en la pandemia de COVID-19 [159], sin embargo, no se encontraron evidencias en este contexto hasta el momento de la realización del estudio.

Con la intención de explorar este escenario y considerando que los trabajadores sanitarios en primera línea de atención constituyen un grupo vulnerable a padecer de trastornos de salud mental, especialmente con el surgimiento de la pandemia de COVID-19 [160–162], se desarrolló este estudio aplicando un protocolo de HRV-BF a esta población.

9.2. Objetivo del estudio

Valorar la eficacia de un protocolo de biofeedback de variabilidad de la frecuencia cardiaca en mitigar los síntomas de trastorno de salud mental en una muestra de trabajadores sanitarios de primera línea a través de un procedimiento objetivo basado en un modelo compuesto de parámetros fisiológicos.

9.2.1. Objetivos específicos

1. Valorar la eficacia de la intervención investigando la severidad de los síntomas de salud mental a través de los cuestionarios psicométricos utilizados habitualmente en la práctica clínica.
2. Valorar la eficacia de la intervención a través de la medición del nivel de estrés crónico mediante un modelo compuesto por un conjunto de parámetros fisiológicos.
3. Estudiar los cambios PRE-POST en los parámetros fisiológicos individualmente y a través de un modelo de estrés agudo.
4. Comprobar que mediante un dispositivo wearable pueden registrarse las señales de manera precisa y fiable para reproducir el procedimiento de medida de estrés.

El apartado 11 será enfocado en el objetivo 4.

9.3. Diseño del estudio

Se trata de un estudio tipo cuasiexperimental longitudinal de medidas repetidas (pre y post) de un sólo grupo.

9.4. Participantes

La población objeto de estudio fueron los profesionales sanitarios trabajando en la primera línea de atención a enfermos con COVID-19, reclutados entre marzo y julio de 2021, en dos hospitales terciarios ubicados en el área de Barcelona ciudad: Hospital Clínic de Barcelona y Hospital del Mar. El estudio se realizó en el Hospital Clínic de Barcelona, y el protocolo fue analizado y aprobado por su Comité de Ética (dictamen favorable Reg. HCB/2020/1398).

Los criterios de inclusión fueron:

- Ser un profesional sanitario directamente involucrado con atención a pacientes COVID-19 durante la pandemia
- Tener alto riesgo de desarrollar trastorno de estrés postraumático (puntuación superior a 29 en el PCL-5) o una percepción moderada de estrés (puntuación superior a 13 en el PSS) y/o ansiedad (puntuación superior a 9 en el STAI-S)
- Aceptar participar voluntariamente.

Los criterios de exclusión:

- No comparecer a las sesiones programadas.

Cálculo del tamaño muestral

Se trata de un estudio de prueba de concepto y exploratorio con diseño pre-post. Para valorar la eficacia de la intervención con biofeedback, una muestra de 20 sujetos permitiría detectar un tamaño del efecto de 0.66 (moderado) para la comparación de las variables principales del estudio con una potencia del 80% y con intervalo de confianza del 95%, mediante el T-test de Student bilaterales para muestras apareadas. Los cálculos de tamaño de muestra se han llevado a cabo empleando el programa Ene 2.0 [163]. Al final, la muestra del estudio se configuró por 21 individuos, lo que incrementa discretamente la capacidad de detección de diferencias.

9.5. Variables de estudio

VARIABLES SECUNDARIAS

(a) Datos sociodemográficos

- **Edad**
- **Índice de Masa Corporal (IMC):** calculado por el peso(kg)/altura(m)²
- **Categoría IMC:** normal; sobrepeso; obesidad.
- **Actividad física:** nunca o casi nunca; ocasionalmente; habitualmente.
- **Fumador:** sí; no.
- **Aumento del consumo de sustancias (tabaco, alcohol, otras drogas):** sí; no.
- **Categoría profesional:** Médico/a; Enfermero/a; Auxiliares de Enfermería.
- **Horas de trabajo semanales**
- **Aumento en las horas de trabajo semanales:** sí; no.
- **Tipo de contrato:** indefinido; temporal.
- **Lugar de trabajo habitual:** Plantas COVID; Urgencias; Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- **Vive con personas de alto riesgo a infección por COVID-19:** sí; no.
- **Buscó ayuda o soporte psicológico/psiquiátrico a causa de la pandemia:** sí; no.
- **Baja laboral relacionada a COVID-19:** sí; no.
- **Uso actual de medicación relacionada al estrés:** sí; no.
- **Trastornos afectivos previos:** sí; no.
- **Tratamiento previo con psicofármacos:** sí; no.

Se diseñó una entrevista *ad hoc* para recoger las características sociodemográficas, de estilo de vida, de condiciones laborales y antecedentes clínicos, que está detallada en Anexos.

(b) Variables relacionadas a adherencia al protocolo de biofeedback

- **Tiempo de finalización del protocolo:** descrita en número de días. Dado que el protocolo incluyó 5 sesiones, se prolongaba por aproximadamente 28 días. Periodos más prolongados se consideraron indicativos de baja adherencia.
- **Cumplimiento de la práctica diaria** (variable expresada en porcentaje). Se les preguntó a los participantes cuantos días había practicado autónomamente en la última semana independientemente de la duración. La valoración semanal oscila entre 100% (7 días de práctica) y 0% (ningún día de práctica). Para el valor final se calculó el promedio de las 5 semanas de intervención para cada participante. Valores bajos son indicativos de baja adherencia.

Las variables descritas en (a) y (b) fueron consideradas covariables, es decir, se analizaron posibles efectos moduladores que pudiesen tener en los resultados.

VARIABLES PRIMARIAS

(c) Cuestionarios psicométricos

Se administraron los cuestionarios psicométricos actualmente utilizados en la práctica clínica en el diagnóstico de muchos de los trastornos mentales contemplados en el DSM [164]. Para el diagnóstico de estrés crónico no existe un cuestionario exclusivo ni específico, por lo que se administraron los siguientes:

- **VASS:** la Escala Analógica Visual de Estrés [30] se trata de una escala visual de 100 puntos (0 = nada en absoluto; 100 = absolutamente estresado). Una puntuación VASS igual o inferior a 30 o igual o superior a 31 y 70 indicaron niveles de estrés subjetivos leve, moderado y severo, respectivamente.
- **PSS:** se utilizó la versión validada con 10 ítems de la *Perceived Stress Scale* [165]. Cada ítem se evalúa con una escala Likert de 5 puntos, que oscilan entre 0 y 4 puntos (0 = nunca; 4 = muy a menudo). A mayor puntuación total, mayor percepción de estrés. Sobre la confiabilidad del test, en el presente estudio se encontró un alfa de Cronbach de 0.88.
- **STAI:** se utilizó el *State-Trait Anxiety Inventory* [166], con su subescala STAI-estado (STAI-S) que evalúa los niveles actuales de ansiedad, y la subescala STAI-rasgo (STAI-T) que evalúa la propensión a estar ansioso según la personalidad. Cada subescala está compuesta de 20 ítems a ser contestados a través de una escala Likert de 4 puntos (0=nada; 3= mucho). Mayores puntuaciones están relacionadas con más ansiedad según cada subescala. Respecto a la consistencia interna, en este estudio se obtuvo un alfa de Cronbach de 0.93 para el STAI-S y 0.90 para el STAI-T.
- **PCL-5:** se utilizó el cuestionario *Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5* correspondiente a los criterios diagnósticos del DSM-5 para TEPT [167]. Cada uno de los 20 ítems se evalúa a través de una escala Likert de 5 puntos (0 = nada; 4 = extremadamente). Una puntuación total de PCL-5 igual o superior a 31 era indicativa de un posible diagnóstico de TEPT. En este estudio se encontró un alfa de Cronbach de 0.96, representando una excelente consistencia interna del test.
- **PHQ-9:** se utilizó el *Patient Health Questionnaire-9* [168]. Es una escala tipo Likert para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos según el DSM-IV. Los 9 ítems se califican de 0 (nunca) a 3 (casi todos los días). La puntuación total puede variar de 0 a 27, y las puntuaciones altas significan una mayor severidad. Respecto a la confiabilidad, en este estudio se obtuvo un alfa de Cronbach de 0.90.

(d) Modelos multiparamétricos y parámetros fisiológicos

Para una estimación objetiva del nivel de estrés, se utilizaron dos diferentes modelos multiparamétricos propuestos en la literatura, que incluyen diferentes parámetros extraídos de las señales electrofisiológicas explicadas más detalladamente en el apartado 7. En particular: i) variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) extraída del ECG; ii) actividad electrodérmica (EDA); iii) frecuencia respiratoria (FR); iv) tiempo de llegada del pulso (PAT), extraído del ECG y PPG; v) temperatura periférica medida en el dedo meñique (ST). Secundariamente, estos parámetros también se analizaron individualmente en las condiciones PRE y POST.

- **Modelo de estrés crónico (ESBSm)**

Denominado modelo de estrés basado en señales electrofisiológicas (ESBSm) [24], fue diseñado para emparejar con una escala de referencia que incluye cuestionarios psicométricos y variables bioquímicas como indicadores *gold standard* de la respuesta al estrés. Se diseñó a partir de una monitorización fisiológica de cuidadores de pacientes crónicos y sus controles apareados. El ESBSm incluye 11 parámetros estandarizados extraídos del ECG, respiración y EDA, además de algunos términos cuadráticos. En el presente estudio, este modelo se aplica como instrumento para evaluar la eficacia del protocolo HRV-BF ya que permite detectar cambios en el nivel de estrés crónico a lo largo del tiempo.

- **Modelo de estrés agudo (ES3A)**

Este modelo, que llamaremos de escala de estrés agudo (ES3A), incluye cuatro parámetros extraídos de ECG, EDA y temperatura periférica [68]. Fue diseñado a partir de un estudio con estudiantes sanos sometidos al Trier Social Stress Test (TSST), un estresor estándar en experimentos realizados en laboratorio [169]. En este estudio, el ES3A se utilizó para evaluar si se producían cambios entre las diferentes etapas (*Baseline*, *Estresor* y *Recuperación*). Al igual que con el modelo anterior, el análisis también se realizó comparando valores en condiciones PRE y POST.

9.6. Protocolo Experimental

Después de la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona (dictamen favorable Reg. HCB/2020/1398 – Anexos Estudio 1) se inició el reclutamiento. Los sanitarios que cumplían los criterios de inclusión fueron contactados e informados del estudio a través de correo institucional. Los que aceptaban verbalmente participar en el estudio fueron incluidos de manera consecutiva hasta completar la muestra deseada.

La Figura 6 muestra el protocolo general del estudio organizado por sesiones, con un total de 5 sesiones de frecuencia semanal. En la primera sesión, se solucionaron las dudas relacionadas al estudio y dieron su consentimiento informado. Los electrodos para el registro de señales electrofisiológicas se colocaron en primer lugar con el objetivo de evitar influencias hemodinámicas tras su llegada. A continuación, las participantes proporcionaron datos sociodemográficos, clínicos y laborales a través de una entrevista conducida por un psicólogo evaluador. Los cuestionarios psicométricos fueron respondidos por las propias participantes utilizando para ello entre 15 a 20 minutos (bloques amarillos que se muestran en la Figura 6). Posteriormente se realizó una medición de las respuestas fisiológicas (bloques de color salmón) antes de iniciar las sesiones (PRE) y después de la sesión 5 (POST), para realizar las comparaciones. Como parte del protocolo de biofeedback, se les determinaba la frecuencia respiratoria de resonancia (bloques lila), se hacía el entrenamiento con biofeedback (bloques grises) y se les proporcionaba una pauta de ejercicios para la práctica diaria (bloques azules).

Figura 6. Esquema del protocolo experimental de 5 sesiones de biofeedback

Sesión 1	Colocación de electrodos y estabilización hemodinámica	Cuestionarios psicométricos	Medición de respuestas fisiológicas	Determinación de la frecuencia de resonancia (RF)	Entrenamiento breve de biofeedback	Recomendaciones para la práctica diaria
Sesión 2	Colocación de electrodos y estabilización hemodinámica	Comprobar y refinar la RF	Entrenamiento de biofeedback de respiración con labios fruncidos	Entrenamiento de biofeedback de respiración con el diafragma	Biofeedback para tensión en los trapecios superiores	Recomendaciones para la práctica diaria
Sesión 3	Colocación de electrodos y estabilización hemodinámica	Comprobar y refinar la RF	Revisión del biofeedback de respiración	Introducción al biofeedback de HRV	Recomendaciones para la práctica diaria	
Sesión 4	Colocación de electrodos y estabilización hemodinámica	Comprobar y refinar la RF	Biofeedback de HRV enfatizando el patrón abdominal	Práctica de biofeedback de HRV	Recomendaciones para la práctica diaria	
Sesión 5	Colocación de electrodos y estabilización hemodinámica	Biofeedback HRV multimodal	Medición de respuestas fisiológicas	Cuestionarios psicométricos	Recomendaciones finales	

Nota: Los colores identifican los diferentes pasos en cada una de las sesiones. Los marcados en gris representan el entrenamiento de biofeedback.

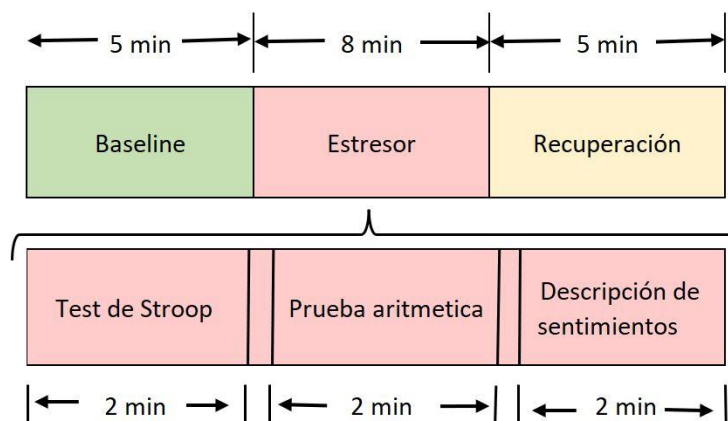
9.6.1. Medición de las respuestas fisiológicas

La medición de las respuestas fisiológicas consistió en el registro de las señales electrofisiológicas (i.e., ECG, PPG, EDA, Resp y ST) detalladas previamente (apartado 7), buscando comprensión sobre el funcionamiento del SNA, investigando si el nivel de estrés en el *Baseline* cambia por efecto de la intervención, y también si la respuesta al estrés ante un estímulo estresante (la reactividad) varía tras la intervención.

Para el registro de las diferentes señales electrofisiológicas se utilizó el dispositivo NeXus y, de manera simultánea, la Empatica E4 wristband, que registra las señales de PPG, EDA y temperatura. El electromiograma (EMG) del músculo trapecio superior se monitorizó con el equipo NeXus solo para ofrecer feedback al participante y ayudar en la toma de conciencia corporal de la activación muscular accesoria durante la respiración. Esta señal no se incluyó en los análisis del estudio.

Las sesiones se llevaron a cabo en una sala tranquila con la temperatura controlada. Las participantes se sentaron en una silla cómoda con reposabrazos y fueron orientadas a mantenerse con los ojos abiertos. Como se muestra en la Figura 7, las respuestas fisiológicas se analizaron en tres diferentes etapas: 1) estado basal (*Baseline*), con la participante en estado de reposo; 2) tarea de inducción al estrés (*Estresor*), para evaluar la reactividad fisiológica frente a los estresores; y 3) otro periodo en reposo (*Recuperación*) para evaluar la resiliencia después de los efectos del estrés. La etapa del *Estresor* incluyó tres estresores diferentes (Figura 7) presentados de manera secuencial (con un pequeño intervalo entre ellos): a) test de Stroop durante 2 minutos (originalmente [170]), con un estímulo incongruente, en la que los colores estaban escritos en un color de tinta que no coincidía con la palabra; en este caso en lugar de leer la palabra, el participante debía informar el color de la tinta; b) tarea de aritmética de 2 min [169], que consistía en realizar cálculos mentales de la forma más rápida y precisa posible; en caso de error, el participante debería volver a empezar; c) 2 minutos contando sobre la experiencia de trabajar en la primera línea de la pandemia de COVID-19 y los sentimientos que pudieron reportar. Se consideraron los tres estresores como una etapa única de estrés y no se analizaron diferencias entre cada uno de ellos.

Figura 7. Esquema del protocolo medición de respuestas fisiológicas



9.6.2. Intervención con biofeedback

El protocolo de biofeedback de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV-BF) se diseñó en base al publicado por Lehrer et al. [171]. Consta de 5 sesiones de 45-60 minutos de duración con una frecuencia semanal, que incluyen la práctica de biofeedback, con ejercicios respiratorios específicos que van progresando en cada sesión, y que tienen como objetivo final que el participante pueda modular la HRV a través de su respiración. Cada sesión se llevó a cabo en una sala tranquila, de forma individual, conducida por un profesional capacitado y programada de acuerdo con la disponibilidad de los participantes. Si un participante no podía asistir a una de las sesiones, se la reprogramaba lo antes posible para completar el protocolo y evitar que un intervalo más largo entre sesiones comprometiera la adherencia a la práctica.

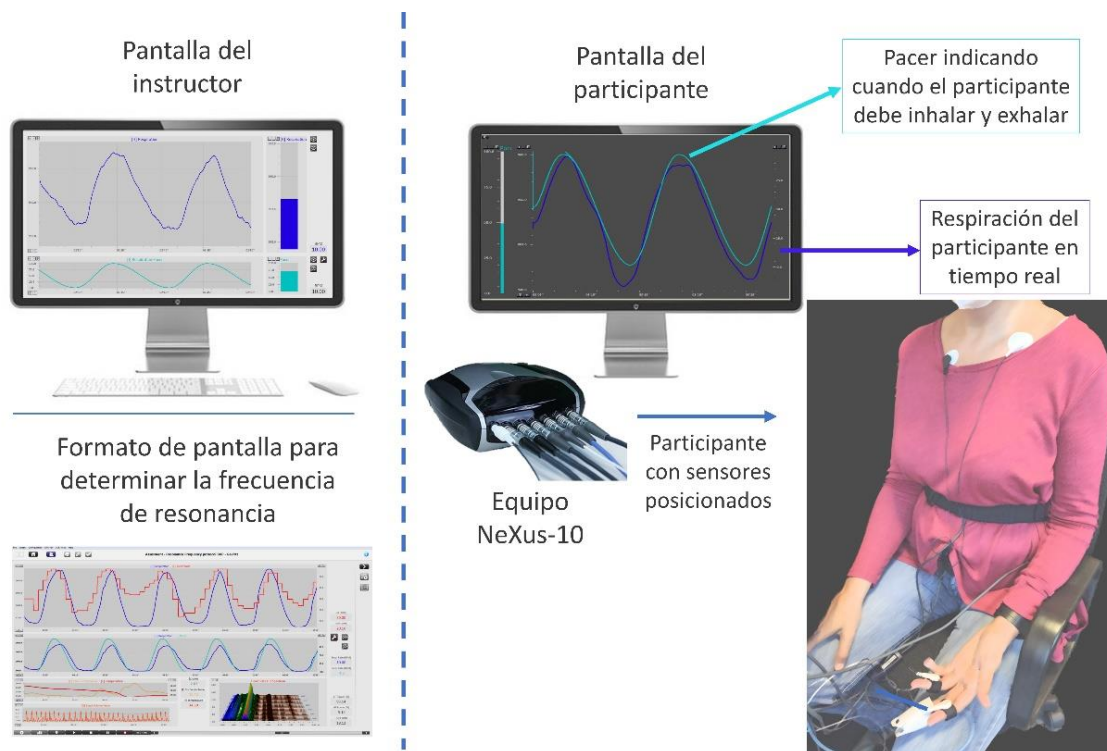
La Figura 8 representa la organización general del procedimiento y la instrumentación utilizada. Se ilustra la pantalla del instructor, que le permite acompañar en tiempo real los cambios en los parámetros fisiológicos, y la pantalla del participante, donde se puede ver lo que determina el instructor dependiendo del ejercicio propuesto.

En la primera sesión, que precede al entrenamiento, se determinó la frecuencia de resonancia (FRes) del individuo, es decir, la frecuencia respiratoria óptima, en base a los siguientes criterios: sincronía de fase entre la respiración y la frecuencia cardíaca, la fluidez de la señal, la mayor amplitud pico-valle de la HR, la mayor potencia en baja frecuencia (PLF) y la presencia de un pico alrededor de 0,1 Hz en la banda LF [110,172]. La FRes se revisó y se ajustó en las siguientes sesiones.

En las sesiones 2, 3, 4 y 5, el entrenamiento de biofeedback se centró en técnicas de respiración específicas, como los labios fruncidos y la respiración diafragmática relajada. Para la realización de los ejercicios se les ofrecía el feedback de su respiración y/o de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Para alcanzar la meta (respirar en la FRes), al principio cada individuo seguía ondas preprogramadas para dictar los tiempos de inhalación y exhalación adecuadas para su caso particular. El feedback se ofrecía a través del software BioTrace+ (Mind Media, versión 2018), permitiendo la visualización de un gráfico de onda en la pantalla que funcionaba como un “marcapaso” (se utilizará el término *pacer* del inglés) indicando cuándo se debería inhalar y cuando exhalar para alcanzar su frecuencia de resonancia. En las últimas sesiones, el feedback se hizo con relación a un umbral, es decir, un video se congelaba si no se conseguía una adaptación razonable o se veía normalmente en caso contrario. Gradualmente se les iba retirando el *pacer* para que incorporasen la frecuencia de resonancia sin la necesidad de recibir el feedback. El objetivo final era que fuesen capaces de

automodular su respiración y, por consiguiente, su HRV. La organización de la sesión 2 se encuentra en los Anexos del Estudio 1.

Figura 8. Organización e instrumentación utilizada en el protocolo HRV-BF



Adicionalmente, al final de cada sesión se recomendaba a los participantes que practicasen ejercicios de respiración específicos durante 10 a 20 minutos al día (bloques azules). Para esta práctica, que llamaremos *Práctica diaria*, las recomendaciones ofrecidas aumentaban el nivel de dificultad en cada sesión (descripción completa en los Anexos Estudio 1).

Se incentivó el uso de una aplicación móvil gratuita para la práctica diaria de respiración utilizando el *pacer* para guiarles a alcanzar su frecuencia de resonancia personalizada (*Paced Breathing* para Android y *Awesome Breathing: Pacer Time* para iOS).

9.7. Análisis estadísticos

Para los cuestionarios psicométricos y los datos del modelo de estrés crónico (ESBSm), las diferencias en la intervención PRE-POST se evaluaron con el T-test para muestras pareadas o con la prueba del rango con signo de Wilcoxon, según la distribución de datos.

Para los parámetros fisiológicos, con el fin de comparar condiciones (PRE y POST) y etapas (*Baseline*, *Estresor* y *Recuperación*), se utilizaron modelos mixtos (análisis de varianza de medidas repetidas, ANOVA). El cumplimiento de los criterios de aplicación para este tipo de test se evaluó con el análisis de los residuos del modelo.

Se realizaron pruebas *post hoc* con corrección de Tukey para evaluar los efectos de tiempo (condición) y etapa sobre parámetros fisiológicos y sobre el modelo de estrés agudo (ES3A).

9.8. Resultados

9.8.1. Análisis descriptivo

Las principales características sociodemográficas, laborales, clínicas y de estilo de vida de las 21 mujeres incluidas en el estudio se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas, clínicas y laborales de la población estudiada

Variable	N=21	
	Media (DE)	N (%)
Edad	37.7 (11.7)	
Tiempo de finalización del protocolo (días)	36 (11.4)	
Cumplimiento de la práctica diaria (%)	62.3 (19.1)	
IMC (kg/m²)	24.2 (3.8)	
Normal		12 (57.2%)
Sobrepeso		6 (28.6%)
Obesidad		3 (14.3%)
Actividad física		
Nunca o casi nunca		5 (23.8%)
Ocasional		11 (52.4%)
Habitual		5 (23.8%)
Fumador		
Sí		2 (14.3%)
Aumento en consumo de sustancias*		
Sí		10 (47.6%)
Categoría profesional		
Médica/o		6 (28.6%)
Enfermero/a		13 (61.9%)
Auxiliares de Enfermería		2 (9.5%)
Horas de trabajo semanales	38.3 (3.6)	
Aumento en el nº de horas de trabajo		
Sí		9 (42.9%)
Tipo de contrato laboral		
Indefinido		14 (66.7%)
Temporal		7 (33.3%)
Lugar de trabajo		
Planta COVID		6 (28.6%)
Urgencias		13 (61.9%)
UCI		2 (9.5%)
Vive con personas de alto riesgo a infección por COVID-19		
Sí		7 (33.3%)
Buscó ayuda psicológica/psiquiátrica		
Sí		3 (14.3%)
Baja laboral relacionada a COVID-19		
Sí		11 (52.4%)
Tiempo de baja (días)	11.4 (17)	
Uso actual de medicación relacionada al estrés		
Sí		4 (19%)

Trastornos afectivos previos	
Sí	7 (33.3%)
Tratamiento previo con psicofármaco	
Sí	4 (19%)

Nota: DE: desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal. *Corresponde a alcohol, tabaco u otras drogas. N°: número. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La media de edad fue de 37.7 ± 11.7 años (rango: 19-59 años), con un índice medio de masa corporal de $24.2 \text{ kg/m}^2 (\pm 3.8)$, la mayoría se situando en el rango normal (18.5-24.9), 6 en la categoría de sobrepeso (entre 25 y 29.9), y 3 en la categoría de obesidad (≥ 30). Solamente 5 personas relataron no practicar actividad física y 2 eran fumadoras. Cabe destacar que casi la mitad de la muestra relató aumentar el consumo de sustancias (alcohol, tabaco u otras drogas).

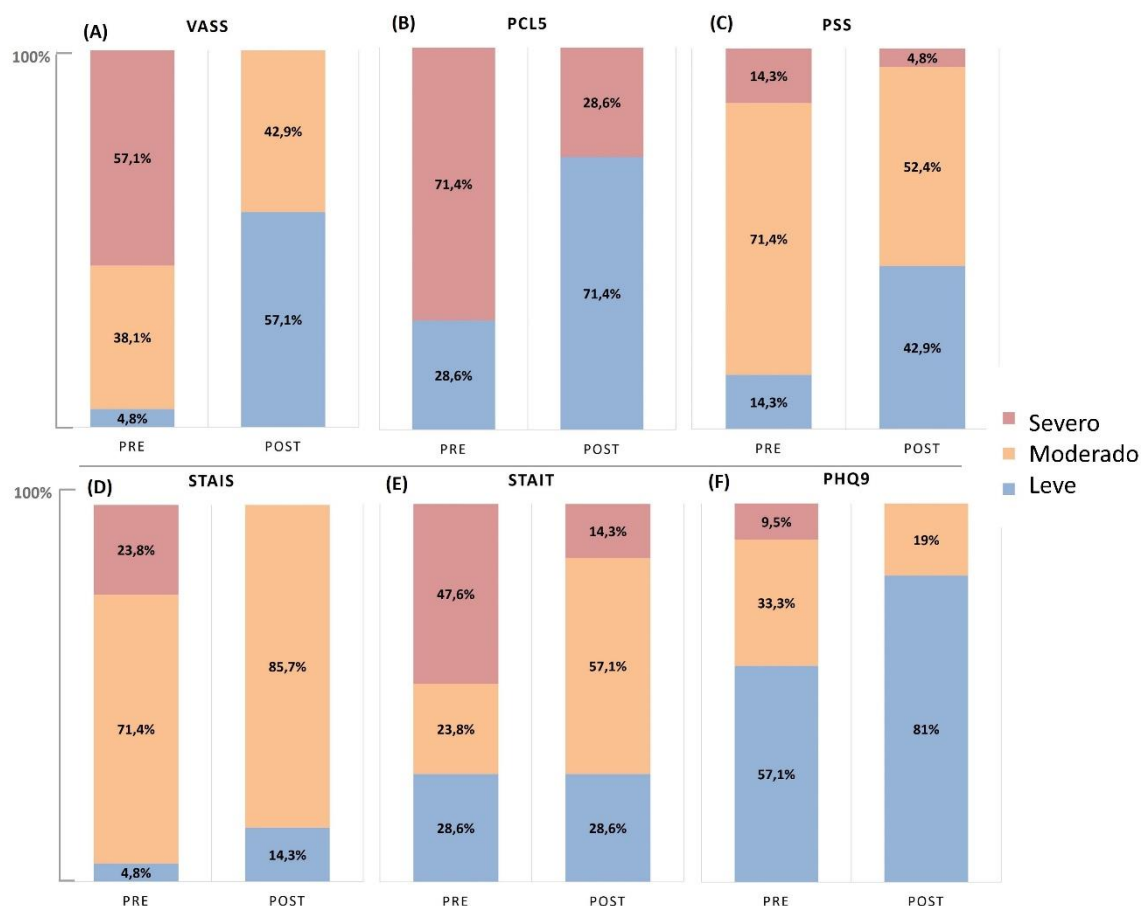
La mayor parte de las participantes eran enfermeras (61,9%), seguido de médicas (28,6%) y auxiliares de enfermería (9,5%). Más de la mitad cogió baja laboral debido a COVID-19, sin embargo, la mayoría por razones no relacionadas al estrés. Cuatro personas hacían uso o habían utilizado previamente medicamentos relacionados al estrés y 7 reportaron haber padecido de algún trastorno afectivo previo.

Respecto a la adherencia al protocolo de biofeedback, las participantes finalizaron el protocolo en una media de 36 días (± 11.4). El cumplimiento de la práctica diaria fue del 62.28% (± 19.1) con respecto al objetivo general de práctica diaria de 28 días (entre el final de la sesión 1 y el día de la sesión 5).

9.8.2. Resultados objetivo 1: Eficacia de la intervención según los cuestionarios psicométricos

La Figura 9 muestra la clasificación PRE y POST-intervención de cada cuestionario psicométrico según los puntos de corte de estudios previos [24,167,173,174]. La clasificación es generalmente en tres categorías considerando el grado de severidad como leve, moderado o severo, y en dos categorías para el PCL5 que clasifica a aquellos con alto o bajo riesgo de desarrollar TEPT. En la condición PRE-intervención, la muestra del estudio presentó predominantemente puntuaciones de rasgo de ansiedad severas (47,6%), estado de ansiedad moderado (71,4%) y estrés percibido moderado (71,4%) y mostró un alto riesgo de desarrollar TEPT (71,4%). En cuanto al nivel de depresión, la mayoría se clasificó en el rango leve (57,1%), mientras que 2 individuos (9,5%) presentaron una clasificación de depresión severa. Tras la intervención, todos estos perfiles mejoraron; el riesgo alto de TEPT se redujo al 28,6%, la mayoría presentó síntomas leves de depresión (81%), mientras que el grupo moderado presentó reducción del 33,3% al 19%. Además, se pueden observar cambios sustanciales de ansiedad y estrés percibido de la categoría severa a la moderada.

Las comparaciones PRE-POST de los cuestionarios psicométricos mostraron una reducción en todas las puntuaciones después de la intervención, con excepción del STAI-T que presentó una disminución, pero sin significación estadística ($p = 0.147$). Todos los valores se detallan en la Tabla 3. Como análisis exploratorios, se investigó si los cambios fueron influenciados por la edad, el IMC, la actividad física y la práctica diaria y no se encontraron efectos significativos. Sin embargo, existe un efecto relacionado con la condición inicial, es decir, aquellos con puntuaciones iniciales más altas en los cuestionarios psicométricos autorreportados tienen mayor probabilidad de mejoría (VASS: $p = 0.003$; PSS: $p = 0.016$; PCL-5: $p = 0.036$; PHQ-9: $p = 0.016$; STAI-S: $p < 0.001$), excepto en el STAI-T ($p = 0.081$).

Figura 9. Clasificación de gravedad según puntos de corte de los cuestionarios psicométricos

Nota: (A) Percepción de estrés por el VASS, (B) síntomas de estrés postraumático por el PCL-5, (C) estrés percibido por el PSS, (D) estado de ansiedad por el STAI-S, (E) rasgo de ansiedad por el STAI-T y (F) depresión con el PHQ-9.

Tabla 3. Comparación PRE-POST respecto a los cuestionarios psicométricos

Cuestionario psicométrico	PRE	POST	Diferencia media	Valor p
	Media (DE)			
VASS	66.57 (15.5)	31.95 (15.8)	34.62	<0.001 (A)
PCL5	35.71 (16.9)	24.43 (16.4)	11.29	0.001 (B)
PSS	19.05 (6.33)	15.43 (6.0)	3.62	0.023 (A)
STAI-S	30.33 (9.48)	18.81 (7.43)	11.52	<0.001 (A)
STAI-T	23.1 (10.6)	19.81 (8.9)	3.29	0.147 (B)
PHQ9	9.85 (5.82)	6.47 (4.8)	3.38	0.003 (B)

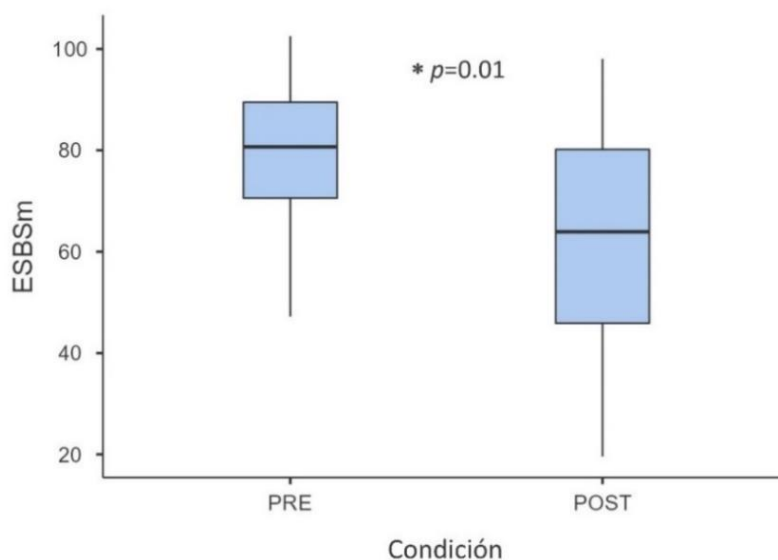
Nota: DE: desviación estándar. (A) T-test para muestras pareadas. (B) Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Nivel de significación < 0.05. En negrita valor p significativo.

9.8.3. Resultados objetivo 2 y 3: Eficacia de la intervención según los modelos multiparamétricos y parámetros fisiológicos

Modelo de estrés crónico (ESBSm)

Para las comparaciones PRE-POST del modelo ESBSm, se utilizaron los registros de la etapa **Baseline** antes y después de la intervención, ya que esta etapa replicaba las condiciones del estudio que originó el modelo. La Figura 10 ilustra una reducción (77,6 frente a 62,8) en el nivel de estrés crónico POST-intervención (T-test para muestras pareadas, $p = 0,01$), mientras que la varianza aumenta. De manera similar a lo señalado por los cuestionarios psicométricos, la condición inicial influye los resultados de la ESBSm ($p = 0,016$), los individuos que presentan puntuaciones más altas al principio tienen una mejoría más pronunciada tras la intervención. No se encontraron influencias respecto a la edad, el IMC o la actividad física.

Figura 10. Diagrama de cajas del nivel de estrés crónico según el ESBSm



Nota: ESBSm: modelo multiparamétrico de estrés crónico. Nivel de significación $< 0,05$.

Parámetros fisiológicos

Las comparaciones PRE-POST respecto a cada parámetro fisiológico individualmente revelaron algunas diferencias significativas descritas la Tabla 4. Se puede observar una disminución de la FR media de 0,259 a 0,222 Hz (i.e., 15,5 a 13,3 respiraciones por minuto) y un aumento de la SDNN, LF/HF y PLFn, sin diferencias para RMSSD. No se observaron cambios significativos en los parámetros PAT y temperatura periférica. Para los parámetros extraídos de señal EDA, la componente fásica se incrementó ($p = 0,012$), mientras que la componente tónica presentó una disminución tras la intervención, aunque no significativa ($p = 0,199$).

Tabla 4. Comparaciones PRE-POST respecto los parámetros fisiológicos en Baseline

Parámetro	PRE	POST	Valor p
	Media (DE)		
ECG			
HR, lpm	75.96 (9.48)	74.96 (10.01)	0.681 (A)
SDNN, s	0.044 (0.013)	0.051 (0.016)	0.027 (A)
RMSSD, s	0.012 (0.005)	0.012 (0.006)	0.801 (B)
SDSD, s	0.012 (0.005)	0.012 (0.006)	0.801 (B)
VLF, s ²	0.118 (0.087)	0.173 (0.123)	0.047 (B)
PLF, s ²	0.226 (0.190)	0.288 (0.182)	0.078 (B)
PHF, s ²	0.139 (0.120)	0.129 (0.120)	0.175 (B)
LF/HF	204.77 (142.06)	413.15 (296.9)	0.003 (B)
PLFn	53.62 (13.86)	66.24 (12.65)	0.003 (A)
PHFn	46.38 (13.86)	33.76 (12.65)	0.003 (A)
PAT			
PAT, ms	240.96 (10.29)	242.57 (12.97)	0.657 (A)
stdPAT, ms	2.31 (1.52)	2.94 (3.29)	0.775 (b)
Resp			
FR, Hz	0.259 (0.07)	0.222 (0.09)	0.007 (a)
Pk, %	82.7 (4.0)	83.6 (6.0)	0.418 (a)
EDA			
mTónico, µS	-1.094 (0.285)	-0.948 (0.487)	0.199 (b)
mFásico, µS	0.038 (0.044)	0.099 (0.143)	0.012 (b)
aucFásico, µS·s	2.259 (2.644)	5.940 (8.594)	0.012 (b)
EDASymp, AD	0.092 (0.170)	0.285 (0.627)	0.212 (b)
ST			
TFinger, °C	30.57 (4.06)	31.44 (2.49)	0.334 (b)
TGradFinger, °C	0.056 (0.058)	0.032 (0.073)	0.078 (b)
TPowFinger, °C ²	951.20 (220.41)	995.25 (151.05)	0.334 (b)

Nota: DE: desviación estándar. (A) T-test para muestras pareadas. (B) Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Nivel de significación <0.05. En negrita valor p significativo.

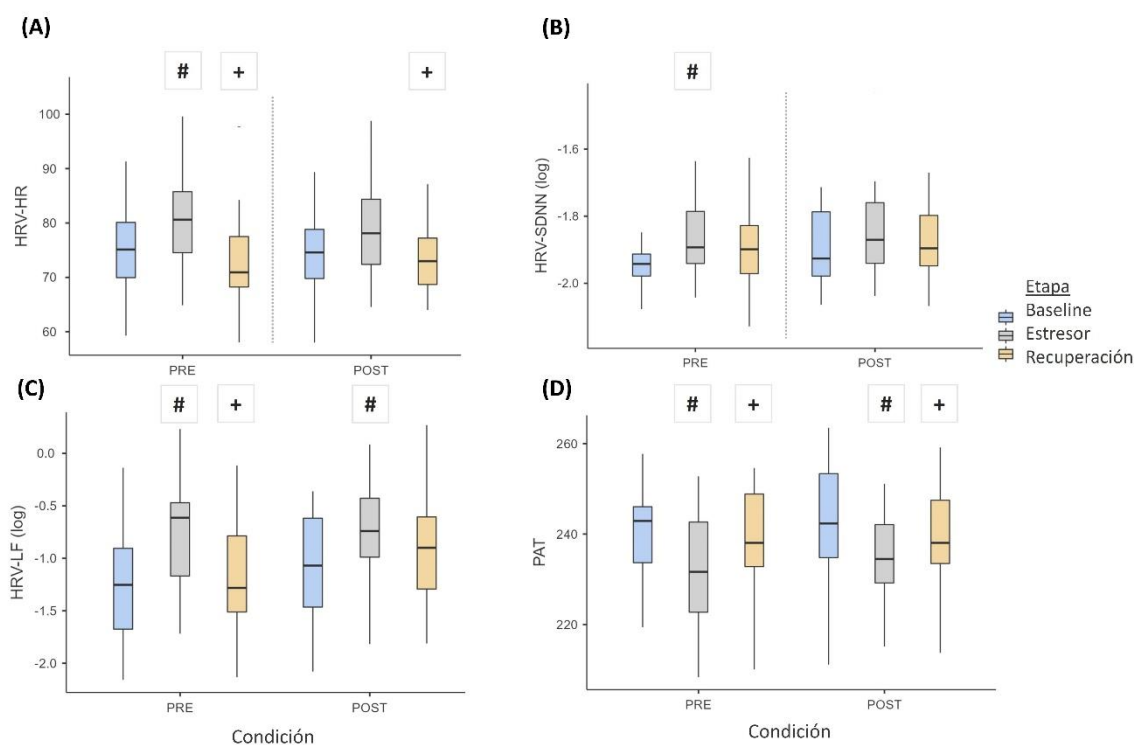
Modelo de estrés agudo (ES3A)

Se realizaron comparaciones entre las diferentes etapas de la medición de respuestas fisiológicas (es decir, *Baseline*, *Estresor* y *Recuperación*) para investigar posibles cambios en el comportamiento de las señales durante las tareas de inducción al estrés. Las variables más relevantes se ilustran en los siguientes gráficos. Como ya explicado en el apartado 8 de Análisis estadísticos, algunos de los parámetros fisiológicos se transformaron logarítmicamente y están así representados en los gráficos e identificados con (log) en los respectivos títulos del eje y.

La frecuencia cardíaca en reposo (HR) y el tiempo de llegada del pulso (PAT) mostraron diferencias significativas en las etapas *Baseline* y *Recuperación* en comparación con la de *Estresor* ($p < 0,001$)

en ambas condiciones (Figuras 11.A y 11.D, respectivamente). Se observó un cambio en el patrón de la SDNN, que antes de la intervención en **Baseline** difiere significativamente de las etapas **Recuperación** y **Estresor**, y tras la intervención ya no se observa (Figura 11.B). Cabe señalar también que después de la intervención, la SDNN se incrementó significativamente ($p = 0.027$). La Figura 11.C muestra el comportamiento de la potencia en la banda de baja frecuencia (PLF), revelando diferencias entre **Estresor** y **Recuperación** en la condición PRE-intervención, lo que no ocurre en la condición POST.

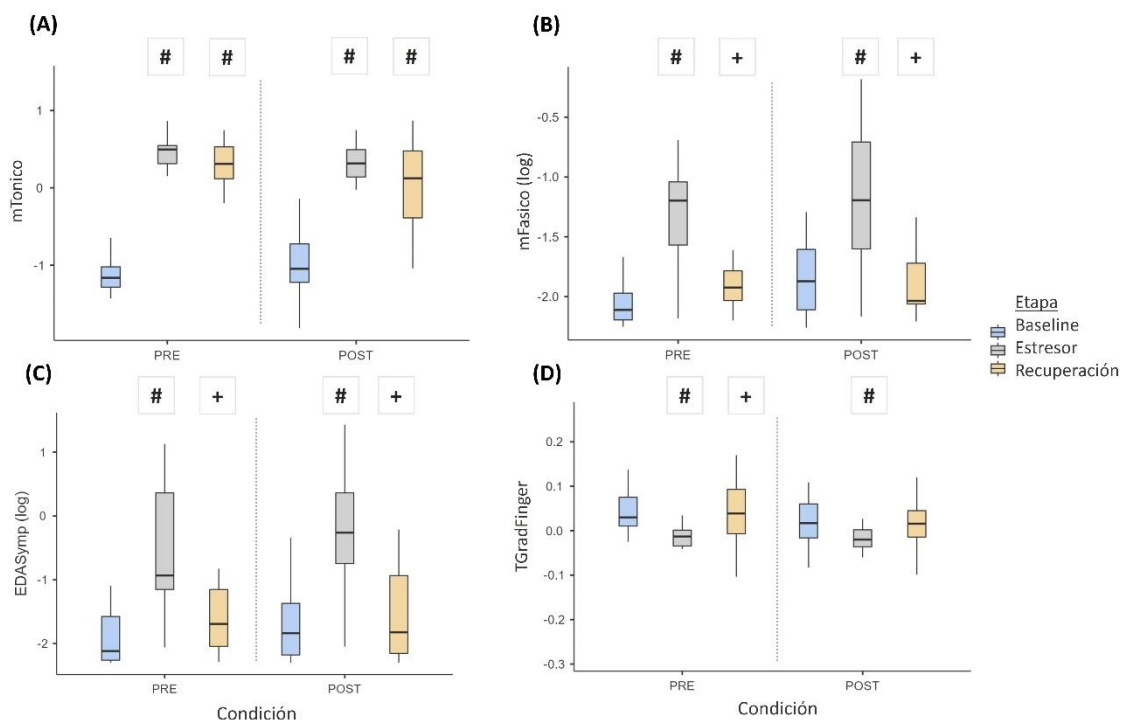
Figura 11. Diagrama de cajas de parámetros HRV y PAT según las etapas y condiciones



Nota: (A) frecuencia cardíaca (HR); (B) desviación estándar de los intervalos entre latidos (SDNN); (C) potencia en la banda de baja frecuencia (PLF); (D) tiempo de llegada de pulso (PAT). Los recuadros de color gris claro muestran las diferencias significativas entre etapas para cada condición. (#) Diferencias entre Baseline y la etapa Estresor o Recuperación. (+) Diferencias entre las etapas Recuperación y Estresor. Nivel de significación < 0.05 .

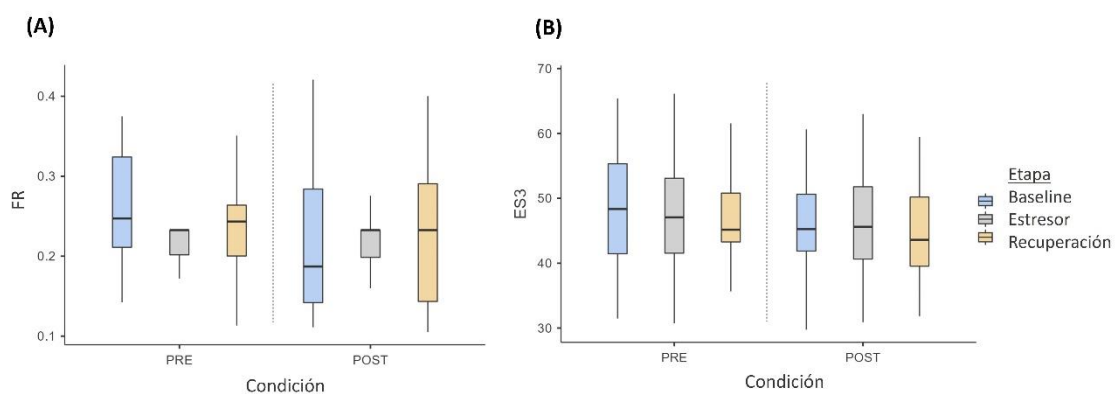
La Figura 12 muestra el patrón de los parámetros EDA y temperatura. La componente tónica de la EDA (mTónico) mostró diferencias entre el **Baseline** y las demás etapas ($p < 0.001$) en ambas condiciones (Figura 12.A); además, los valores en **Estresor** y **Recuperación** redujeron significativamente tras la intervención ($p = 0.047$ y $p = 0.021$, respectivamente). La componente fásica (mFásico) y EDASymp difirieron entre etapas ($p \leq 0.001$), pero solo el mFásico mostró diferencia en **Baseline** en la condición POST-intervención ($p = 0.012$) (Figura 12.B y 12.C). En cuanto a la temperatura periférica, el gradiente (TGradFinger) mostró diferencias entre las etapas **Baseline** y **Recuperación** con relación al **Estresor**, a excepción de **Recuperación** vs **Estresor** en la condición POST (Figura 12.D).

Figura 12. Diagrama de cajas de parámetros de EDA y ST según las etapas y condiciones



Nota: (A) componente tónica de la EDA (mTónico); (B) componente fásica de la EDA (mFásico); (C) EDASymp; (D) gradiente de la temperatura del dedo (TGradFinger). Los recuadros de color gris claro muestran las diferencias significativas entre etapas para cada condición. (#) Diferencias entre Baseline y la etapa Estresor o Recuperación. (+) Diferencias entre las etapas Recuperación y Estresor. Nivel de significación < 0.05.

Figura 13. Diagrama de cajas de la FR y del modelo ES3A según las etapas y condiciones



Nota: (A) Frecuencia respiratoria (FR); (B) modelo de estrés agudo (ES3A). Nivel de significación < 0.05.

No se observaron diferencias relacionadas con la respiración entre etapas (Figura 13.A), aunque la frecuencia respiratoria se redujo globalmente tras la intervención, significativamente en **Baseline** ($p = 0.007$). El modelo para evaluar el estrés agudo (ES3A) no mostró diferencias entre etapas, aunque todas las puntuaciones han reducido después de la intervención (Figura 13.B).

9.9. Discusión

Este estudio aplicó el modelo multiparamétrico de estrés crónico (ESBSm), para evaluar la efectividad de un protocolo de 5 sesiones de biofeedback de variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV-BF) en trabajadores sanitarios que presentaban síntomas de trastornos de salud mental debido a su trabajo en la primera línea de la pandemia de COVID-19. La mejora en la salud mental se corrobora con puntuaciones más bajas en los cuestionarios psicométricos autorreportados tras la intervención, que indican reducción del estrés, del riesgo de trastorno de estrés postraumático y de los síntomas de ansiedad y depresión. Las puntuaciones que presenta el STAI-T son también coherentes, la tendencia a sentirse ansioso disminuye tras la intervención, aunque no de forma significativa. Estos resultados son consistentes con estudios previos que utilizaron instrumentos psicométricos similares para evaluar el impacto en la salud mental [92,175], incluso con algunos estudios presentando también una mejora en parámetros fisiológicos, como la HRV. Por lo tanto, los resultados obtenidos en el procedimiento utilizando el ESBSm apoyan la hipótesis de que un modelo con parámetros fisiológicos combinados proporciona información útil y robusta sobre el estado de salud mental y podría considerarse para evaluar de forma no invasiva los cambios a lo largo del tiempo.

El modelo de estrés agudo (ES3A), aplicado para comparar la reactividad fisiológica en las diferentes etapas (*Baseline*, *Estresor* y *Recuperación*) mostraron valores menores después de la intervención, aunque de forma no significativa. A diferencia del modelo de estrés crónico, cuyo objetivo es encontrar diferencias en el estrés acumulativo, este modelo investiga las diferencias en las respuestas fisiológicas agudas causadas por tareas que inducen el estrés. Como esperado, hubo un aumento en la puntuación ES3A frente al *Estresor* y una reducción en las etapas *Baseline* y *Recuperación*, en ambas condiciones. Este comportamiento indica que la intervención no afectó la respuesta de estrés agudo en la muestra estudiada.

En cuanto a los parámetros fisiológicos, se observó una reducción de la frecuencia respiratoria basal, lo que indica que los participantes lograron autorregular su respiración, lo que es útil para el manejo del estrés y para recuperar el equilibrio del SNA. Además, esta mejora en la frecuencia respiratoria conduce a un mejor intercambio de gases y menores posibilidades de hiperventilación, lo que a menudo ocurre en trastornos como la ansiedad [56]. El análisis relacionado con la respiración durante la etapa de *Estresor* resultó afectado por las tareas que involucraron el habla, por lo que los datos no presentaron el aumento esperado en la frecuencia respiratoria que se observó en otros tipos de estímulos estresantes, como la exposición al frío o al calor [57].

Se observó también mejora en algunos parámetros de HRV, como la SDNN y PLFn. Estos parámetros se utilizan a menudo para evaluar la eficacia de la intervención de biofeedback, ya que se consideran biomarcadores del SNA. La SDNN varía especialmente debido a cambios en la RSA, que está mediado por el sistema parasimpático, y este es precisamente el mecanismo que utilizamos en el entrenamiento de HRV-BF, por lo que un aumento en este parámetro indica una intervención exitosa [176]. La PLF está influenciada por las ramas simpática y parasimpática del SNA y refleja la actividad barorrefleja en condiciones de reposo [177]. Las diferencias en PLFn pueden estar relacionadas con los cambios en la frecuencia respiratoria, ya que la banda de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz) está influenciada por las frecuencias respiratorias iguales o menores a 9 rpm [49]. En este sentido, el aumento de PLF es esperable después de las sesiones de HRV-BF y corrobora los resultados mostrados en estudios previos [178,179].

El tiempo de llegada del pulso (PAT), que es un índice que varía inversamente con la presión arterial, mostró una disminución durante la tarea de inducción de estrés en comparación con las etapas *Baseline* y *Recuperación*. Este patrón está en concordancia con estudios previos que demostraron esta reactividad en estudiantes sanos durante un protocolo similar de inducción de estrés [150,180].

Tras la intervención, también se observó una menor reactividad al estrés, aunque sin significación estadística. En cuanto a la temperatura de la piel, no se observaron diferencias tras la intervención. Todos los parámetros extraídos de esta señal mostraron el mismo patrón esperado, reduciéndose durante la exposición al estrés y recuperándose después [64].

Las variaciones de la actividad electrodérmica (EDA) en la muestra corresponden únicamente a la modulación del sistema nervioso central relacionada con los estados emocionales y cognitivos de los individuos, ya que se puede descartar la interferencia de la temperatura ambiental que estuvo controlada y no varió con el tiempo [181]. La componente fásica de la EDA reveló diferencias después de la intervención. Esta componente, que corresponde a una actividad de cambio más rápido, aumentó en el **Baseline**, lo que indica una activación simpática aumentada, al contrario de lo que se esperaba después de la intervención [60]. Esto puede ser debido a una anticipación de la respuesta de estrés una vez que los participantes sabían las tareas estresantes que iban a realizar (es decir, prueba de Stroop, tarea aritmética y descripción de sentimientos). De igual manera, en la literatura se relacionan los trastornos mentales, especialmente la depresión, con un embotamiento de la respuesta al estrés [181], por lo que la mejoría observada en los síntomas de depresión se podría reflejar en una respuesta fásica más pronunciada de las EDA.

La componente tónica de la EDA mostró un patrón esperado, aumentando durante el estímulo estresante, y con un tiempo de recuperación más lento, indicando una recuperación ligeramente más rápida tras la intervención, aunque todavía presentando diferencias significativas respecto a la etapa **Baseline**. Durante las etapas de **Estresor** y **Recuperación**, el nivel tónico se redujo significativamente después de la intervención, lo que sugiere una mejora en el estado psicofisiológico y la regulación del SNA [182].

En resumen, el modelo de estrés crónico multiparamétrico comprende información de una combinación de los parámetros fisiológicos más relevantes, y sus puntuaciones van en concordancia con los *gold standard* actuales, por lo que demuestra ser una herramienta simple y objetiva para evaluar la eficacia de una intervención específica. Este procedimiento puede ser especialmente útil y de fácil aplicación en la práctica clínica, permitiendo así planificar y combinar adecuadamente diferentes tipos de intervenciones para un tratamiento más asertivo.

La adherencia de los trabajadores sanitarios fue satisfactoria y, en general, ellos reportaron sentirse motivados durante todo el protocolo de biofeedback, lo que refuerza la viabilidad de la intervención en este contexto y la importancia de la implementación por parte de las instituciones de salud como un programa preventivo. Además, el HRV-BF es una intervención proactiva que permite fácilmente el registro simultáneo de diversos parámetros fisiológicos, lo que garantiza la viabilidad del modelo de estrés crónico para evaluar su eficacia y, más ampliamente, de otras intervenciones para reducir el estrés.

9.9.1. Limitaciones

Una limitación de este estudio es que la muestra seleccionada comprende solo mujeres, por lo tanto, no es posible extrapolar los hallazgos relacionados con la eficacia de HRV-BF para el género masculino.

En segundo lugar, se analiza un tamaño de muestra relativamente pequeño (N=21), lo que podría reflejarse en resultados estadísticamente poco o no significativos y, por lo tanto, aumentar el riesgo de error de tipo II (es decir, falsos negativos).

El diseño experimental PRE-POST no evita sesgos y limita la interpretación de los resultados. Por ello, no se puede generalizar la eficacia de la intervención aplicada, lo que, en cambio, sería factible

en un estudio de casos y controles. Como ventaja, el presente diseño de estudio con comparaciones pareadas evita la influencia de variaciones interpersonales de los parámetros fisiológicos.

Para utilizar el modelo multiparamétrico de estrés crónico (ESBSm) propuesto por Aguiló Mir et al. [24], se ha asumido que la variabilidad y la gravedad de las muestras en ambos estudios eran similares y aplicamos nuestros datos estandarizados para calcular el nivel de estrés crónico. También se realizaron las correcciones necesarias en los parámetros EDA debido a problemas de calibración relacionados con el dispositivo de medición.

Otra limitación es que no se hizo el seguimiento de los participantes para observar si los efectos permanecían a largo plazo después de finalizar el protocolo de biofeedback. Se deben considerar estudios adicionales para evaluar la durabilidad de los efectos.

10. ESTUDIO 2: PROTOCOLO DE MINDFULNESS PARA NIÑOS DIAGNOSTICADOS CON TDAH

10.1. Estado del arte

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por inatención, hiperactividad y comportamiento impulsivo. Se clasifica en tres subtipos: inatento, hiperactivo-impulsivo o combinado [183]. Además de los síntomas principales, se sugiere que la desregulación emocional [184] y los problemas de procesamiento sensorial [185] pueden ser síntomas adicionales del TDAH.

La prevalencia global del TDAH es de 5,3% en niños y adolescentes y de 2,8% en adultos, con mayor incidencia en países de altos ingresos y en el género masculino [186,187]. Se cree que la etiología del TDAH involucra factores genéticos, metabólicos, neuropsicológicos y ambientales [188].

El TDAH se trata de una enfermedad crónica que afecta el funcionamiento cognitivo y social y, en general, los primeros síntomas suelen ser evidentes en los niños en edad preescolar, es decir, entre 3 y 5 años [189]. El diagnóstico actualmente se basa en manuales de clasificación como el DSM-5 [164], y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) [190], utilizando principalmente cuestionarios clínicos respondidos por los padres y/o maestros. Sin embargo, en los últimos años hay un interés creciente en la investigación de herramientas de evaluación objetivas, como pruebas neuropsicológicas y técnicas de inteligencia artificial, para realización de diagnósticos más rápidos y precisos. Entre las diferentes herramientas de diagnóstico propuestas se destacan la neuroimagen, parámetros fisiológicos, cuestionarios psicométricos, pruebas de atención sostenida y datos de actividad [191].

Los tratamientos para el TDAH incluyen fármacos psicoestimulantes, intervenciones conductuales, psicoeducación y capacitación para los padres. Aunque los psicoestimulantes han demostrado ser beneficiosos, algunos pacientes experimentan efectos secundarios o los padres son reacios a utilizar medicación, lo que impulsa la investigación de otras intervenciones.

A finales de los años 2000, hubo un creciente interés en la investigación sobre la efectividad del mindfulness en niños y adolescentes con psicopatología, bien como la aplicación a sus padres [132]. En este sentido, el mindfulness aparece como una estrategia prometedora para abordar los problemas centrales del TDAH al mejorar la atención y reducir los actos impulsivos.

Sistema nervioso autónomo (SNA) y el TDAH

La falta de atención y la impulsividad observadas en el TDAH parece que pueden estar relacionadas con una disfunción del SNA que se traduzca en una menor eficiencia en tareas que requieren atención y procesamiento de información [192]. Siendo así, es razonable pensar en que el nivel de severidad del TDAH se refleje en el comportamiento de los parámetros fisiológicos asociados al SNA.

En esta línea, algunos estudios centrados en estudiar los parámetros fisiológicos reportaron una HRV reducida (más precisamente la PHF) en niños y adolescentes con TDAH en comparación con controles [193–196], mientras que otros no encontraron diferencias significativas [197]. También se han observado variaciones significativas en otros parámetros de HRV como un incremento en la PLF [198], y en el LF/HF [194,199]. Pocos estudios investigaron cambios en la HRV en respuesta a una tarea cognitiva; Musser et al. [200] encontraron una PHF reducida en el TDAH en comparación con los controles durante una tarea asociada a emociones; sin embargo, otros no informaron diferencias durante la realización de tareas de atención sostenida [198,201].

La actividad electrodérmica (EDA) también se ha investigado como un indicador de la actividad simpática en niños con TDAH. Se encontró una reducción en la EDA basal de niños con TDAH comparado a controles, tanto su componente fásica [201–203], como la tónica [204,205]. No obstante, otros estudios reportaron importantes factores de confusión como la influencia de la medicación y el contexto o estímulo estresante que se presenta [198,206].

En general, los estudios sobre las variaciones de HRV y EDA en el TDAH han tenido resultados inconsistentes, lo que puede deberse a diferencias en las características de las muestras estudiadas, como la edad, el género, los subtipos de TDAH y las comorbilidades psiquiátricas o a factores externos como la medicación.

Por estas razones, este estudio se ha restringido el rango de edad, se ha seleccionado una muestra de niños recién diagnosticados y por tanto sin medicación, excluyendo algunas de las influencias que pudieran afectar en mayor medida.

Mindfulness en el TDAH

En general, la práctica del mindfulness ayuda a mejorar la capacidad de concentración y asumir una actitud más observadora, lo que va en consonancia con los síntomas centrales del TDAH [122]. Aunque la medicación y las intervenciones conductuales siguen siendo las opciones de tratamiento primarias, el mindfulness parece poder generar beneficios similares. Asimismo, estudios de neuroimagen sugieren que el mindfulness produce cambios en áreas del cerebro relacionadas con las dificultades de atención y la desregulación emocional presentes en el TDAH [207–209], lo que respalda su utilidad como intervención neurofuncional. Por otra parte, el mindfulness utiliza técnicas de respiración lenta que inducen a la sincronización respiratoria y cardíaca, lo que parece estimular el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y, por consiguiente, una mejor modulación de la actividad del SNA.

Una revisión reciente sobre intervenciones basadas en mindfulness en niños y jóvenes con TDAH [210] encontró resultados positivos en relación al déficit de atención, pero resultados contradictorios en relación a la hiperactividad, lo que sugiere la necesidad de una mayor investigación en este campo.

Los párrafos anteriores avalan la conveniencia de encontrar diferentes estrategias diagnósticas que puedan agilizar el proceso y permitir la intervención y tratamiento precoz. El establecimiento de predictores robustos del curso clínico puede ayudar en las decisiones de tratamiento y, en particular, a evaluar la eficacia de las intervenciones.

10.2. Objetivo del estudio

Valorar la eficacia de un programa basado en mindfulness y del tratamiento habitual en niños recientemente diagnosticados con TDAH a través de un modelo multiparamétrico compuesto de parámetros fisiológicos.

10.2.1. Objetivos específicos

1. Comparar los parámetros fisiológicos de niños de desarrollo típico con los niños diagnosticados con TDAH en una condición basal y determinar aquellos que más contribuyen a diferenciar las dos poblaciones teniendo en cuenta los datos experimentales, lo reportado en literatura y otras variables relacionadas con el TDAH, como la intensidad de los síntomas y la desregulación emocional asociada.
2. Diseñar un modelo predictivo basado en parámetros fisiológicos para identificar y clasificar niños TDAH.

3. Utilizar el modelo predictivo para evaluar la mejora en los síntomas/gravedad del trastorno tras la intervención.
4. Comprobar que mediante un dispositivo wearable pueden registrarse las señales de manera precisa y fiable para reproducir el procedimiento de medida de estrés.

El apartado 11 será enfocado en el objetivo 4.

10.3. Diseño del estudio

Es un estudio experimental controlado aleatorizado, de tipo prospectivo con dos medidas repetidas (pre y post).

Se realizó un reclutamiento adicional de niños con desarrollo típico del mismo rango de edad, con el objetivo de contrastar datos psicométricos y electrofisiológicos para crear un modelo predictivo de TDAH.

10.4. Participantes

Para examinar los efectos de una intervención, en este estudio, se incluyeron tres grupos distintos. Los dos primeros grupos los componen niños diagnosticados con TDAH que realizaron la intervención de mindfulness (Grupo M) o el tratamiento habitual (Grupo T). Para el tercer grupo, grupo de control (Grupo C), se reclutaron niños con desarrollo típico para tomarlos como referencia.

El **Grupo M (tratamiento experimental con mindfulness)** y el **Grupo T (tratamiento habitual)** lo integran niños con diagnóstico de TDAH que acudieron a Servicio de Psiquiatría y Psicología del Hospital Sant Joan de Déu (HSJD, Esplugues de Llobregat) o al Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil (CSMIJ, Mollet del Vallés).

El **Grupo C**, el grupo de control, estaba formado por niños de desarrollo típico (es decir, sin trastornos de neurodesarrollo), reclutados en la Escuela Internacional Hamelin-Laie, ubicada en Montgat. Este grupo sirvió como línea de base para la comparación con los grupos diagnosticados, lo que nos ha permitido evaluar el impacto del trastorno a nivel fisiológico.

Para la selección de los **Grupos M y T (TDAH)** se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Niños con rango de edad entre 7 y 12 años de ambos géneros.
- Diagnóstico de TDAH por un especialista durante los 3 meses previos a entrar en el estudio según clasificación DSM-5.
- Puntuación del ADHD-RS IV versión padres superior a 1,5 desviaciones estándar de la norma para edad y género para la puntuación total.
- Aceptación voluntaria en la participación del estudio.

Criterios de exclusión:

- Cociente intelectual (CI) inferior a 70.
- Diagnóstico de trastorno del espectro del autismo o trastorno bipolar.

Para la selección del **Grupo C (Control - Desarrollo típico)** se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Niños con rango de edad entre 7 y 12 años de ambos géneros.
- Ausencia de diagnóstico de TDAH u otros trastornos del neurodesarrollo.

- Aceptación voluntaria del tutor legal y asentimiento del niño/a en participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Cociente intelectual (CI) inferior a 70.
- Diagnóstico de algún trastorno de salud mental o neurológico.

Cálculo del tamaño muestral

Para valorar la influencia del mindfulness respecto al tratamiento habitual, se planteó reclutar 40 individuos lo que configuraría una capacidad de detectar diferencias de tamaño del efecto de 0.6 (moderado) con una potencia de 80% y un intervalo de confianza de 95%. Teniendo en cuenta posibles pérdidas de seguimiento, se planificó reclutar una muestra de 50 niños por grupo. Finalmente, por problemas relacionados con el registro de las señales electrofisiológicas, la muestra final se configuró por 69 niños (32 del Grupo T y 37 del Grupo M), que resultó en una potencia de 70% para detectar las diferencias inicialmente planteadas. Equivalentemente la muestra actual proporciona una potencia de 80% para detectar diferencias con un tamaño del efecto de 0.68, que continúan alineadas con las diferencias que se esperan encontrar entre grupos, similar a la magnitud encontrada en otros estudios con intervenciones basada en mindfulness [211].

De la misma manera, para el reclutamiento adicional de los niños del Grupo C (desarrollo típico) se planteó igualmente una muestra de 50 niños distribuidos proporcionalmente en las edades de 7 a 12 años. Debido a las restricciones relacionadas a la pandemia del COVID-19, el reclutamiento fue interrumpido y no fue posible finalizarlo, con lo cual se incluyeron solamente 29 niños a este grupo. Por ello, la pérdida de potencia es similar a lo descrito anteriormente.

10.5. Variables del estudio

Variables comunes recogidas en los 3 grupos:

a) Variables sociodemográficas

- **Edad**
- **Sexo:** femenino, masculino.
- **IMC:** calculado por el peso(kg)/altura(m)²

b) Cuestionarios psicométricos

- **Ansiedad:** se utilizó la Escala de Ansiedad para Niños (SCARED) [212,213]. El instrumento consta de 41 ítems y está diseñado para evaluar síntomas de ansiedad en niños y jóvenes entre 6 y 18 años. Está dividido en cinco dominios abarcando categorizaciones del DSM-IV de los trastornos de ansiedad: ansiedad generalizada, ansiedad por separación, trastorno de pánico/somático, fobia social y fobia escolar. Los ítems se puntúan en una escala de Likert: 0 (No es cierto), 1 (Algo cierto) o 2 (Muy cierto). Una puntuación total >30 indica la presencia de síntomas clínicos. También se puede obtener una puntuación total individual para cada dominio.
- **Calidad de vida:** se utilizó el Perfil de Salud Infantil (CHIP-CE/CRF) [214,215]. El instrumento tiene 44 ítems y evalúa la calidad de vida relacionada con la salud percibida en niños de 6 a 11 años. Los ítems están distribuidos en 5 dimensiones: satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones. La puntuación de cada ítem oscila entre 1 (nunca) y 5 (casi siempre o siempre). Para cada dimensión se generan las puntuaciones directas con la media de los ítems. Para facilitar la interpretación, luego se calculan las puntuaciones T a través de una estandarización con media arbitraria de 50 y desviación estándar (SE) de 10, teniendo

en cuenta el rango de edad y el sexo. Las puntuaciones más altas indican mejor salud percibida.

c) **Parámetros fisiológicos obtenidos a partir de las señales electrofisiológicas:**

Como se describe en el apartado 7, las señales ECG, PPG, Resp, EDA, temperatura periférica y proximal fueron registradas mediante el dispositivo de grado médico Medicom.

Las variables específicas recogidas en los grupos de niños TDAH (Grupos M y T):

Para una descripción más precisa de la población TDAH y la valoración matizada de la severidad en diversos aspectos según los *gold standard* se recogieron las siguientes variables:

a) **Variables escolares y clínicas**

- **Cociente intelectual (CI):** variable recogida mediante la prueba de inteligencia para niños WISC-IV [216]. Es una prueba que se utiliza para evaluar de inteligencia en niños de entre 6 y 16 años. Consta de 15 pruebas agrupadas en cuatro índices: Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Estos cuatro índices configuran un Índice de Capacidad Intelectual Total.
- **Funcionamiento global:** se utilizó la *Children's Global Assessment Scale (CGAS)* [217,218]. Se trata de una escala numérica que permite calificar el funcionamiento general de los jóvenes menores de 18 años. Las puntuaciones varían de 1 a 100. Una mayor puntuación indica un mejor funcionamiento.
- **Comorbilidades:** presencia de trastornos asociados - trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, trastorno negativista desafiante (TND) o trastorno de tics. Recogida a través de la entrevista estructurada K-SADS-PL [219,220].
- **Necesidad de clases de refuerzo:** escolar o extraescolar.

b) **Variables relacionadas a los síntomas TDAH**

- **Presentación TDAH:** inatento; hiperactivo-impulsivo; combinado.
- **Intensidad de los síntomas TDAH**
Variables recogidas mediante la versión para padres de la escala *ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV)* [221,222]. Este instrumento incluye 18 ítems que evalúan los criterios diagnósticos de TDAH según el DSM-IV. Cada ítem se es respondido a través de una escala Likert de 4 puntos que oscilan entre 0 (raramente o nunca) y 3 (siempre o muy a menudo). A mayores puntuaciones en las escalas, más intensa la presencia de los síntomas. Está dividida en 3 subescalas:
 - **Síntomas de inatención:** se utilizó la subescala de inatención para evaluar síntomas de dificultad para mantener la atención.
 - **Síntomas de hiperactividad-impulsividad:** se utilizó la subescala de hiperactividad-impulsividad para evaluar síntomas de actividad motora excesiva y dificultad para inhibir los impulsos.
 - **Síntomas totales:** presencia ambos síntomas de inatención y de hiperactividad-impulsividad. Se calcular por la suma de ambas subescalas descritas anteriormente, obteniéndose una puntuación total.
- **Impresión Clínica Global (ICG):** se recoge mediante la Escala de Impresión Clínica Global [223]. En la subescala de gravedad de la enfermedad, se utiliza un único ítem que se contesta de acuerdo con la experiencia clínica del evaluador. Se utiliza una escala Likert de 8 puntos, donde 0 corresponde a no evaluado, 1 a normal, 2 a dudosamente enfermo y 7 al grado más extremo de la enfermedad.

- **Desregulación emocional (DESR):** variable entendida como pobre modulación de las respuestas emocionales. Se recoge a través de la escala *Child Behavior Checklist* (CBCL) [224]. El perfil de desregulación emocional (*CBC Dysregulation Profile*) [225,226] es calculado por la suma de las puntuaciones tipificadas (PT) para la escala de ansiedad/depresión, la escala problemas de atención y la escala comportamiento agresivo. $PT \leq 179$ indican una adecuada regulación emocional; $PT \geq 180$ pero < 210 indican desregulación emocional leve-moderada; $PT \geq 210$ indican desregulación grave.

c) Variables relacionadas a síntomas comórbidos

VARIABLES RECOGIDAS MEDIANTE LA ESCALA CBCL [224,227]. Se trata de un cuestionario de psicopatología general compuesto por 113 ítems con tres opciones de respuesta (0=nunca o casi nunca, 1=a veces es cierto, 2=cierto muy a menudo). A mayor puntuación directa, mayor presencia/intensidad de los síntomas. $PT \geq 70$ sugieren presencia de síntomas clínicos. Los ítems se dividen en 3 dimensiones:

- **Problemas internalizantes:** agrupa los problemas afectivos, problemas de ansiedad y síntomas somáticos.
- **Problemas externalizantes:** síntomas relacionados al pobre control emocional, dificultades en relaciones sociales y cumplimiento de las normas. Agrupación de problemas de conducta y de problemas de oposicionismo desafiante.
- **Problemas totales:** total de los síntomas internalizantes y externalizantes.

d) Variables relacionadas a funciones ejecutivas

- **Capacidad de atención sostenida:** se entiende como la cantidad de tiempo dedicado a una tarea sin que se produzca distracción. Se recoge mediante el *Conners Continuous Performance Test* 3ª edición (CPT-3) [228]. El CPT-3 es una prueba informatizada de ejecución continua que tiene una duración aproximada de 14 minutos orientada a evaluar la capacidad atencional global. La prueba informa sobre cuatro índices: inatención, atención sostenida, vigilancia e impulsividad. Para evaluar la atención sostenida se utilizaron los errores de omisión. Una alta tasa de errores de omisión se relaciona con problemas de inatención.
- **Control inhibitorio:** se entiende como capacidad para controlar las respuestas automáticas (impulsivas) y generar respuestas mediadas por el razonamiento. Esta variable también fue recogida a través del CPT-3, más precisamente por los errores de perseverancia y los errores de comisión. Una alta tasa de errores de estos tipos se relaciona con bajo control inhibitorio e impulsividad.

10.6. Protocolo Experimental

10.6.1. Niños diagnosticados TDAH: Grupo T y Grupo M

Tras la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sant Joan de Déu (código CEIC PIC-187-15), se reclutaron niños con diagnóstico reciente de TDAH. Todos los tutores legales de los niños firmaron el consentimiento informado después de recibir una descripción completa del estudio por parte del equipo investigador (Anexos Estudio 2). Los niños se fueron incorporando de forma consecutiva hasta completar el tamaño de la muestra. El procedimiento se inició en julio de 2016 y finalizó en enero de 2019.

En una **primera visita** de *screening* se administró el cuestionario ADHD-RS-IV, para evaluar los síntomas nucleares de TDAH, y el *Social Communication Questionnaire* (SCQ) [229], para verificar la presencia de trastorno del espectro autista. Si los participantes cumplían los criterios de inclusión fueron asignados aleatoriamente al Grupo T, que seguiría el tratamiento habitual o al Grupo M de

intervención con mindfulness. Durante la entrevista se administró también el K-SADS-PL para confirmar el diagnóstico y averiguar la presencia de comorbilidades. Una vez finalizada esta primera entrevista se entregó a los padres y niños los cuestionarios de exploración (CBCL y CHIP) y se programó la **segunda visita**, tres semanas después de la primera, para evaluar las habilidades cognitivas, las funciones ejecutivas mediante el cuestionario WISC-IV. Durante esta segunda visita se realizó la monitorización electrofisiológica en un estado basal y también durante la prueba de atención sostenida (CPT-3) utilizando el equipo Medicom 83 system, módulo ABP-10 (Medicom MTD Ltd, Rusia).

A partir de este punto, cada participante realizó la intervención propuesta según su asignación al grupo tratamiento habitual o mindfulness.

Intervenciones

- **Grupo tratamiento habitual (T)**

El tratamiento habitual consistió en 8 semanas de refuerzo escolar y/o extraescolar, reeducación psicopedagógica, pautas psicoeducativas y conductuales, excluyendo por el momento cualquier tratamiento farmacológico. Como seguimiento familiar/individual se programaron tres visitas de 1 hora (al iniciar el estudio, a las 4 semanas y a las 8 semanas) a cargo de un psiquiatra o un psicólogo en función de las necesidades de cada caso y familia.

- **Grupo mindfulness (M)**

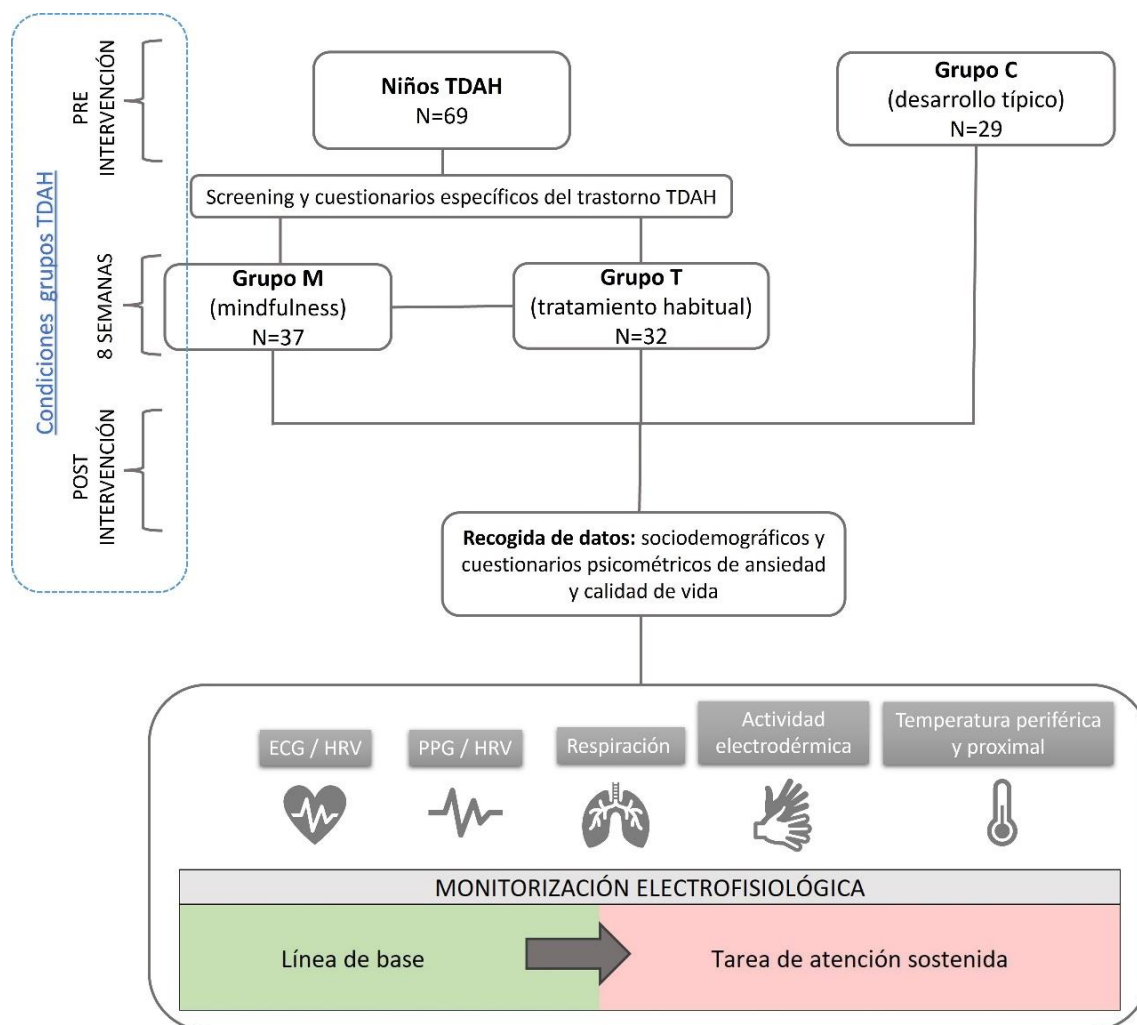
La intervención consistió en un programa de 8 sesiones grupales de mindfulness (una sesión semanal de 75 minutos) organizadas en grupos de 6 niños. El programa de las sesiones fue diseñado *ad hoc* para el estudio y está publicado y descrito detalladamente [230]. Antes de empezar la intervención se realizó una sesión grupal psicoeducativa con los padres y al finalizar cada sesión el terapeuta se reunía con los padres y niños para explicarles las pautas que trabajar en casa. El mismo terapeuta realizó todas las sesiones contando con la presencia de un terapeuta auxiliar observador. La descripción de la sesión 1 se encuentra en los Anexos del Estudio 2.

Se realizó una valoración POST-intervención en cada uno de los grupos una vez finalizadas las 8 semanas, con el objetivo de evaluar cambios en las variables registradas en la condición PRE-intervención. Además, al Grupo T se le ofreció la posibilidad de recibir la intervención basada en mindfulness una vez finalizado el estudio.

10.6.2. Niños desarrollo típico (Grupo C)

Tras la aprobación del Comité Ético de la Universidad Autónoma de Barcelona, se empezó el reclutamiento de los niños de desarrollo típico en la Escuela Internacional Hamelin-Laie, ubicada en Montgat, Barcelona. Inicialmente, los tutores legales y los niños mayores de 9 años dieron su consentimiento informado aceptando participar en el estudio. El reclutamiento inició en enero de 2020 y la recogida de datos finalizó forzosamente en marzo de 2020 por las restricciones de la pandemia del COVID-19, no siendo posible retomarlo a posteriori. Los niños reclutados contestaron cuestionarios psicométricos para evaluar trastornos de ansiedad y la calidad de vida. A continuación, se realizó la monitorización electrofisiológica de las señales descritas en la Figura 14. Esta monitorización se realizó de forma similar a la realizada los niños TDAH, y considerando un estado basal (reposo) y, posteriormente, durante la realización de una tarea de atención sostenida (Tarea de Atención Sostenida en la Infancia (CSAT-R) [231]. A los efectos de estudiar las posibilidades de realizar el estudio con un wearable. Se monitorizaron también las señales electrofisiológicas mediante la pulsera Empatica E4 anteriormente mencionada.

Figura 14. Procedimiento experimental utilizado para el Grupo C y los niños TDAH



Nota: Grupo C: grupo control con niños de neurodesarrollo típico. Grupo M: grupo niños TDAH que recibió la intervención basada en mindfulness. Grupo T: grupo niños TDAH que recibió el tratamiento habitual.

10.7. Análisis estadísticos

Se realizaron análisis estadísticos para comparar los resultados del grupo control (Grupo C) y el grupo con diagnóstico TDAH en la condición PRE-intervención (TDAH_pre). Estos análisis tenían como objetivo determinar diferencias de la población TDAH respecto a los niños controles (desarrollo típico) en los parámetros fisiológicos tanto en la etapa **Baseline** cuanto en la etapa del **Estresor** (prueba de atención sostenida). Posteriormente, se analizó también la reactividad al estrés, es decir, la resta entre el valor encontrado en **Estresor** y el valor encontrado en **Baseline**.

El modelo de regresión logística diseñado con base a los parámetros fisiológicos se aplicó para valorar la eficacia de la intervención en los diferentes grupos (Grupo T y Grupo M). Se utilizó el T-test de muestras pareadas o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon según la distribución de datos. Se utilizaron modelos mixtos (análisis de varianza de medidas repetidas, ANOVA) para verificar efectos moderadores, como la presentación TDAH y la intensidad de los síntomas categorizada. Se realizaron pruebas *post hoc* para identificar los efectos significativos.

10.8. Resultados

Para esta etapa inicial del procedimiento de análisis de los datos, el Grupo TDAH se compone por niños de ambos grupos (M y T) en la condición PRE-intervención (TDAH_pre), momento en el cual no hay influencia de los tratamientos e intervenciones proporcionados en el estudio.

10.8.1. Análisis descriptivo

El análisis de las principales características sociodemográficas y psicométricas se muestra en la Tabla 5. La muestra total fue compuesta por un total de 98 niños, 69 niños con diagnóstico de TDAH y 29 niños con desarrollo típico. El Grupo C fue compuesto predominantemente por niñas (62.07%), con edad media de 9.14 años y IMC de 15.19 kg/m². Por otro lado, el Grupo TDAH_pre fue formado en su mayoría por niños (73.91%), con media de edad de 8.95 años y IMC de 18.32 kg/m². Se encontraron diferencias basales en el sexo ($p = 0.001$) y el IMC ($p = 0.004$).

Debido a la heterogeneidad inicial en los grupos se realizó una estrategia de compensación utilizándose la técnica estadística de puntuaciones de propensión (del inglés, *Propensity score matching* - PSM). Esta técnica intenta emparejar sujetos haciendo coincidir las características que distinguen los grupos, en este caso, el sexo y el IMC. El procedimiento emparejó cada unidad del Grupo C con una o más unidades del Grupo TDAH_pre que tienen un índice de propensión, formando en total 27 parejas entre 27 niños control y 49 niños TDAH. Este procedimiento se utilizó para reducir el sesgo que podría provocar estas variables al calcular el modelo predictivo.

Tabla 5. Características sociodemográficas y psicométricas del Grupo C y del TDAH_pre

Variable	Grupo C	TDAH_pre	valor p (prueba)
	(N=29)	(N=69)	
Media (DE)			
Edad	9.14 (0.92)	8.95 (1.51)	0.360 (A)
IMC	15.19 (3.82)	18.32 (3.65)	0.004 (A)
Calidad de vida (CHIP)			
Satisfacción	46.09 (11.62)	43.49 (13.80)	0.491 (A)
Bienestar	42.67 (10.50)	45.29 (11.75)	0.187 (A)
Resistencia	43.88 (13.40)	42.32 (11.64)	0.565 (B)
Riesgos	51.15 (9.57)	39.70 (13.39)	<0.001 (A)
Funciones	54.04 (9.57)	36.07 (11.44)	<0.001 (B)
Ansiedad (SCARED)			
Ansiedad generalizada	6.21 (2.65)	6.71 (3.55)	0.498 (B)
Ansiedad por separación	6.52 (2.76)	7 (3.60)	0.520 (B)
Trastorno de pánico/somático	5 (3.35)	4.96 (4.58)	0.579 (A)
Fobia social	5.59 (2.56)	4.75 (3.58)	0.151 (A)
Fobia escolar	1 (0.96)	1.40 (1.69)	0.647 (A)
Total	24.31 (7.92)	25.01 (12.41)	0.723 (A)
N (%)			
Sexo			0.001 (C)
Masculino	11 (37.93%)	51 (73.91%)	
Femenino	18 (62.07%)	18 (26.09%)	

Nota: N= 98. (A): Prueba U de Mann-Whitney; (B) T-test de student; (C): Prueba de chi-cuadrado (χ^2); Nivel de significación: <0.05. En negrita valor p significativo.

Tabla 6. Características específicas respecto a los grupos TDAH: Grupo M y Grupo T

Variable	Grupo M	Grupo T	valor p (prueba)
	(N=37)	(N=32)	
	Media (DE)		
Edad	8.86 (1.32)	9.06 (1.72)	0.791 (A)
IMC	18.34 (3.21)	17.70 (3.09)	0.532 (A)
Funcionamiento global (CGAS)	53.86 (8.71)	55.78 (9.17)	0.353 (A)
Cociente intelectual (WISC-IV)	102.14 (12.21)	107.56 (15.11)	0.294 (B)
Impresión clínica global (ICG)	4.46 (0.65)	4.09 (0.64)	0.021 (A)
Edad inicio síntomas TDAH	4.62 (1.23)	4.72 (1.42)	0.770 (A)
Desregulación emocional (DESR)	200.73 (19.89)	190.34 (17.65)	0.026 (B)
Intensidad síntomas (ADHD-RS-IV)			
Inatención	20.46 (4.27)	19.09 (4.99)	0.184 (A)
Hiperactividad	17.95 (5.45)	14.06 (5.69)	0.005 (B)
Totales	38.14 (7.15)	33.16 (9.08)	0.013 (B)
Síntomas comórbidos (CBCL)			
Problemas internalizantes	62.7 (8.42)	58.88 (9.30)	0.077 (B)
Problemas externalizantes	63.41 (8.17)	59.63 (8.64)	0.066 (B)
Problemas totales	66.49 (7.19)	62.59 (7.08)	0.027 (B)
N (%)			
Sexo			0.459 (C)
Masculino	26 (70.27%)	25 (78.13%)	
Femenino	11 (29.73%)	7 (21.88%)	
Presentación TDAH			0.836 (D)
Inatento, n (%)	12 (32.43%)	12 (37.5%)	
Combinado, n (%)	23 (62.16%)	19 (59.38%)	
Hiperactivo-Impulsivo, n (%)	2 (5.41%)	1 (3.13%)	
Comorbilidad			
Ansiedad generalizada	9 (24.32%)	4 (12.5%)	0.210 (C)
Fobia social	5 (13.51%)	2 (6.25%)	0.437 (E)
Trastorno negativista desafiante	5 (13.51%)	5 (15.62%)	1.000 (E)
Trastorno de tics	3 (8.11%)	1 (3.12%)	0.618 (E)
Necesidad de clases de refuerzo			
Escolar	18 (48.65%)	17 (53.12%)	0.711 (C)
Extraescolar	9 (24.32%)	13 (40.62%)	0.147 (C)

Nota: N= 69. (A): Prueba U de Mann-Whitney; (B): T-test de Student; (C): Prueba de chi-cuadrado (χ^2); (D): Prueba de razón de verosimilitud; (E) Prueba exacta de Fisher. Nivel de significación: <0.05. En negrita valor p significativo.

Respecto a los cuestionarios psicométricos, no se observaron diferencias entre grupos respecto a los síntomas de ansiedad (evaluado mediante el SCARED). En cuanto a la calidad de vida, evaluado por el instrumento CHIP, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dimensiones de Riesgos ($p < 0.001$), que hace referencia a conductas que pueden afectar a la salud del individuo, y Funciones ($p < 0.001$), que incluye funciones esperadas para cada edad, como por ejemplo el rendimiento académico. En ambos casos, las puntuaciones apuntan a una menor calidad de vida en el grupo TDAH.

Las características clínicas específicas del trastorno TDAH del Grupo M y el Grupo T se describen en la Tabla 6. En este caso se encuentran diferencias basales en la Impresión Clínica Global (ICG),

perfil de desregulación emocional (DESR), en los síntomas de hiperactividad y totales de la ADHD-RS-IV y, también, los problemas totales por el CBCL. Todas las diferencias apuntan para una mayor severidad en el Grupo M (mindfulness) y predominancia de síntomas de hiperactividad. Sin embargo, la puntuación media alcanzada en ambos grupos respecto al DESR corresponde a la misma categoría, es decir, desregulación emocional leve a moderada. De la misma manera, la categoría ICG en ambos grupos también corresponde a la misma clasificación de “Moderadamente enfermo”.

Cabe señalar que entre los Grupos M y T no se observaron diferencias en las variables sociodemográficas y escolares, en el cociente intelectual, en la presencia de comorbilidades, en los síntomas de ansiedad y en la calidad de vida. La presentación TDAH es predominantemente combinada, seguida de la inatenta, y solamente 3 presentaron la hiperactiva-impulsiva, la cual, de hecho, está reportada en literatura como la menos frecuente. No obstante, buscando que las categorías fuesen más representativas se agruparon los de presentación combinada e hiperactiva-impulsiva, por lo que ahora representan 65.2% de la muestra (N=45).

Para seguir con los análisis nos centraremos en 2 principales escalas de referencia utilizadas en la práctica clínica: (1) Intensidad de los síntomas, utilizando la puntuación total de la escala ADHD-RS-IV; (2) Desregulación emocional (DESR), utilizando 3 puntuaciones de la CBCL.

10.8.2. Resultados objetivo 1: Comparación parámetros fisiológicos

Para este objetivo se realizó todo el procesado de señales electrofisiológicas como descrito en el Capítulo IV de Metodología. Para la extracción de parámetros de la HRV nos centraremos en la señal de ECG que presentó mejor calidad de señal en comparación a la PPG. Muchos registros de los niños TDAH contenían artefactos importantes, aparentemente por desplazamiento del sensor o movimientos bruscos. Por esta razón, en la condición PRE-intervención encontramos disponibles solamente 65 sujetos en este grupo, y el parámetro PAT fue el más comprometido, restando tan solo una N=10.

Los primeros análisis conducidos respecto a los parámetros fisiológicos se realizaron comparando los valores promedios crudos entre los Grupos C y TDAH_pre en cada etapa de la monitorización electrofisiológica: *Baseline* y *Estresor* sin realizar ningún tipo de imputación de datos. La Tabla 7 detalla los valores encontrados para cada parámetro.

En la etapa *Baseline* las diferencias significativas se encuentran en la SDNN, los parámetros de la EDA y de temperatura cutánea. La SDNN, que es un indicador de la HRV, es mayor en el grupo TDAH. Respecto a la EDA, tanto la componente tónica (mTónico) como la fásica (mFásico) se encuentran reducidas en el Grupo TDAH comparado a los controles, no obstante, con la DE más alta en su componente tónica. Finalmente, las temperaturas periférica y proximal se muestran más elevadas en el Grupo TDAH, por lo que no los consideraremos como parámetros relevantes de referencia, pues pueden dar margen a interpretaciones erróneas. Aunque los parámetros del gradiente, potencia y el TRatio serían más consistentes y menos propensos a verse influenciados por la temperatura del ambiente, el hecho de tener la temperatura basal media aumentada en 2,3°C es bastante expresivo y creemos que también puede afectar sustancialmente estos parámetros. En este caso, para evitar la influencia de la variabilidad entre individuos, posteriormente también buscamos comparar la reactividad a un estresor, es decir, la diferencia entre el *Estresor* y el *Baseline*, tomado como referencia.

Tabla 7. Parámetros fisiológicos del Grupo C y del TDAH_pre en Baseline y Estresor

Parámetro fisiológico	BASELINE			ESTRESOR		
	Grupo C (N=29)	TDAH_pre (N=65)	valor p (prueba)	Grupo C (N=29)	TDAH_pre (N=65)	valor p (prueba)
	Media (DE)			Media (DE)		
HR, lpm	91.19 (8.88)	86.93 (11.23)	0.087 (A)	87.24 (8.17)	84.29 (10.75)	0.211 (A)
HRV						
SDNN	0.053 (0.02)	0.072 (0.04)	0.029 (B)	0.059 (0.02)	0.080 (0.04)	0.004 (B)
RMSSD	0.022 (0.01)	0.030 (0.02)	0.124 (B)	0.026 (0.01)	0.032 (0.02)	0.356 (B)
PLF	0.488 (0.30)	0.611 (0.34)	0.071 (B)	0.461 (0.32)	0.695 (0.38)	0.002 (B)
PHF	0.462 (0.35)	0.663 (0.63)	0.316 (B)	0.669 (0.47)	0.709 (0.63)	0.735 (B)
LF/HF	158.28 (128.76)	163.66 (109.99)	0.796 (B)	89.68 (62.77)	168.98 (119.77)	<0.001 (B)
PLFn	52.94 (12.17)	52.23 (14.91)	0.832 (A)	39.69 (12.12)	50.73 (13.99)	0.001 (A)
PHFex	0.581 (0.41)	0.850 (0.83)	0.311 (B)	0.798 (0.52)	0.894 (0.80)	0.846 (B)
PHFexn	54.36 (11.64)	54.43 (14.04)	0.984 (A)	64.95 (10.60)	55.02 (13.90)	0.002 (A)
LF/HFex	98.72 (46.24)	107.76 (59.97)	0.684 (A)	65.49 (31.44)	103.13 (52.45)	0.001 (B)
PAT						
PAT	203.68 (17.18)	211.44 (12.78)	0.224 (A)	208 (16.45)	227.24 (13.60)	<0.001 (A)
stdPAT	7.12 (3.16)	8.43 (3.48)	0.472 (B)	7.41 (4.22)	9.92 (6.62)	0.071 (B)
Resp						
FR	0.36 (0.08)	0.32 (0.09)	0.117 (A)	0.35 (0.05)	0.33 (0.07)	0.563 (B)
Pk	70.06 (3.65)	69.95 (2.47)	0.945 (B)	75.20 (4.21)	70.32 (2.57)	<0.001 (B)
EDA						
mTonico	-0.139 (0.64)	-0.530 (0.59)	0.004 (B)	0.062 (0.36)	0.135 (0.21)	0.606 (B)
stdTonico	0.155 (0.10)	0.240 (0.11)	<0.001 (B)	0.112 (0.04)	0.161 (0.10)	0.065 (B)
mFasico	0.115 (0.13)	0.074 (0.08)	0.041 (B)	0.102 (0.08)	0.099 (0.09)	0.329 (B)
stdFasico	0.084 (0.06)	0.067 (0.06)	0.124 (B)	0.074 (0.05)	0.091 (0.09)	0.877 (B)
aucFasico	6.89 (7.57)	4.46 (4.79)	0.041 (B)	6.10 (4.77)	5.95 (5.47)	0.329 (B)
EDASymp	0.534 (0.80)	0.316 (0.45)	0.198 (B)	0.368 (0.37)	0.384 (0.47)	0.627 (B)
ST						
TFace	30.77 (1.05)	33.07 (1.12)	<0.001 (B)	30.98 (1.01)	33.32 (1.22)	<0.001 (B)
TGradFace	0.009 (0.01)	0.004 (0.02)	0.019 (B)	0.001 (0.01)	0.001 (0.01)	0.753 (B)
TPowFace	948.05 (65.58)	1095.12 (72.86)	<0.001 (B)	960.63 (63)	1111.71 (79.67)	<0.001 (B)
TFinger	28.67 (5.09)	30.66 (5.28)	0.006 (B)	27.97 (4.95)	30.87 (5.0)	0.004 (B)
TGradFinger	0.023 (0.06)	0.029 (0.10)	0.750 (B)	-0.004 (0.04)	0.003 (0.02)	0.252 (B)
TPowFinger	847.25 (282.23)	967.37 (310.33)	0.006 (B)	806.38 (269.88)	977.45 (295.13)	0.004 (B)
TRatio	0.933 (0.17)	0.919 (0.16)	0.594 (B)	0.903 (0.16)	0.926 (0.15)	0.408 (B)

Nota: (A): Prueba t de Student; (B): Prueba U de Mann-Whitney. Nivel de significación: <0.05. En negrita valor p significativo.

Respecto a la etapa del *Estresor*, se observó la presencia de más diferencias en parámetros fisiológicos. Sobre la HRV, la SDNN, la PLF (y PLFn) y la LF/HF o LF/HFex muestran valores más altos en los niños TDAH. La PAT se observa más elevada en los niños TDAH, indicando que el tiempo de llegada del pulso es mayor en estos niños. Aunque no se observan diferencias en la FR, la picudez de la respiración es mayor en los niños control, lo que puede indicar una respiración más estable en estos niños respecto a los TDAH. No se observaron diferencias en los parámetros de la EDA. Respecto a la temperatura, los valores promedios, como en la etapa *Baseline*, siguen siendo discrepantes entre los controles y el grupo TDAH.

Los análisis de la reactividad al estrés permiten reducir la variabilidad entre individuos y observar más claramente la respuesta al estrés en cada grupo. La Tabla 8 detalla los valores encontrados para los parámetros estudiados. Se observó que el grupo control presenta un incremento en la PHF y reducción en la LF/HF respecto a los TDAH, lo que fue todavía más acentuado en los parámetros HRV en la banda extendida, que ajusta las bandas de frecuencia de acuerdo con la frecuencia cardiaca media. La picudez sigue presentando diferencias entre grupos, se incrementando más en los controles durante el *Estresor*. Por otro lado, la componente tónica de la EDA se incrementa más en el grupo TDAH y su desviación estándar indica que sigue habiendo más variación en este grupo respecto a los controles, pero que la variación es más grande durante el *Baseline*. Con relación a la temperatura, estos análisis indicaron diferencias solamente en la temperatura periférica, con un incremento en la temperatura del dedo de los niños TDAH ante el *Estresor*, bien como en la potencia de la señal. Además, la TRatio también se diferencia entre los grupos, con los niños control presentando una reducción en el respectivo valor, lo que indica que las temperaturas periférica y proximal se alejan una de la otra, por ejemplo, se incrementa la temperatura del rostro y se reduce la temperatura del dedo.

Teniendo en cuenta los análisis iniciales y las limitaciones recurrentes del registro de las señales electrofisiológicas en los niños TDAH, se optó por realizar una imputación múltiple con los parámetros fisiológicos separados por etapa. El procedimiento calcula las puntuaciones Z (puntuación basada en la desviación estándar) para cada grupo (TDAH x no-TDAH) utilizando una media 0 y desviación estándar de 1 y reemplaza los datos faltantes con la media calculada.

Ante la ausencia de datos reales de los niños del Grupo C para la intensidad de los síntomas y DESR, se buscó en literatura la media y desviación estándar reportada para cada una de las escalas referentes a los niños de neurodesarrollo típico en España, y se realizó la imputación de datos de forma aleatoria [232,233]. Procediendo de esta manera fue posible realizar un estudio de las correlaciones de estas variables con los parámetros fisiológicos. Como resultado aparecen correlaciones positivas bajas del orden de 0.2-0.3 de 7 parámetros fisiológicos con la DESR (RMSSD, PHF/PHFex, PAT, stdPAT, stdTónico, TPowFace y TRatio). Para la intensidad de los síntomas, correlaciones del mismo orden solamente con 4 parámetros fisiológicos (PAT, stdPAT, stdTónico y TPowFace).

Se investigaron también posibles correlaciones entre los parámetros fisiológicos y los cuestionarios psicométricos que presentaron diferencias basales (CHIP riesgos y funciones). En su mayoría aparecieron correlaciones bajas entre 0.20 a 0.36 en ambas direcciones. Las correlaciones positivas se referían a la HR y TGradFinger, y las negativas con RMSSD, PHF/PHFex, stdTónico y TPowFace. Con CHIP Riesgos solamente correlaciones negativas del orden de 0.2 con RMSSD y el PHF/PHFex. Como las puntuaciones más altas del CHIP indican mayor calidad de vida, las correlaciones negativas indican que a menor valor de estos parámetros mejor calidad de vida.

Tabla 8. Reactividad al estrés del Grupo C y el TDAH_pre

Reactividad del parámetro fisiológico	ESTRESOR-BASELINE		valor p (prueba)
	Grupo C	TDAH_pre	
	Media (DE)		
HR	-3.954 (3.59)	-2.933 (4.04)	0.293 (B)
HRV			
SDNN	0.006 (0.01)	0.010 (0.02)	0.080 (B)
RMSSD	0.004 (0.003)	0.004 (0.009)	0.136 (B)
PLF	-0.027 (0.23)	0.087 (0.29)	0.138 (A)
PHF	0.207 (0.21)	0.066 (0.39)	0.059 (B)
LF/HF	-68.60 (119)	4.56 (118.3)	0.005 (B)
PHFn	13.25 (10.01)	-1.83 (11.39)	< 0.001 (A)
HRV banda extendida			
PHFex	0.216 (0.22)	0.066 (0.43)	0.033 (B)
PHFexn	10.59 (8.26)	0.85 (11.44)	< 0.001 (A)
LF/HFex	-33.23 (30.67)	-5.11 (51.65)	0.004 (B)
PAT			
PAT	5.21 (10.43)	9.62 (9.01)	0.657 (B)
stdPAT	-0.939 (1.27)	-0.066 (6.72)	0.586 (B)
Resp			
FR	-0.009 (0.05)	0.013 (0.06)	0.337 (B)
Pk	6.11 (3.88)	1.09 (2.80)	<0.001 (A)
EDA			
mTónico	0.201 (0.79)	0.664 (0.70)	0.008 (A)
stdTónico	-0.043 (0.10)	-0.079 (0.14)	0.035 (B)
mFásico	-0.013 (0.09)	0.025 (0.06)	0.102 (B)
stdFásico	-0.010 (0.06)	0.023 (0.08)	0.065 (B)
aucFásico	-0.794 (5.37)	1.488 (3.61)	0.098 (B)
EDASymp	-0.166 (0.73)	0.068 (0.26)	0.178 (B)
ST			
TFace	0.205 (0.24)	0.254 (0.36)	0.703 (B)
TGradFace	-0.007 (0.01)	-0.004 (0.02)	0.106 (B)
TPowFace	12.58 (15.14)	17.13 (24.43)	0.562 (B)
TFinger	-0.705 (0.94)	0.257 (1.39)	0.001 (B)
TGradFinger	-0.026 (0.08)	-0.031 (0.10)	0.671 (B)
TPowFinger	-40.86 (55.76)	12.31 (82.15)	0.001 (B)
TRatio	-0.030 (0.03)	-0.005 (0.03)	0.004 (B)

Nota: N Grupo C = 29. N Grupo TDAH_pre = 65. HRV= variabilidad de la frecuencia cardiaca. PAT= tiempo de llegada de pulso. Resp= respiración. EDA= actividad electrodérmica. ST= temperatura cutánea. (A): T-test de Student; (B): Prueba U de Mann-Whitney. Nivel de significación: <0.05. En negrita valor p significativo.

10.8.3. Resultados objetivo 2: Diseño del modelo

Para el diseño del modelo, inicialmente se realiza una estandarización (ajustando los datos a una media 0 y una desviación estándar de 1) de los parámetros fisiológicos para que los datos sean más fácilmente comparables, así como los coeficientes calculados en el modelo de regresión logística.

Para reducir el número de parámetros fisiológicos a tener en cuenta y evitar el *overfitting*, se eliminan aquellos que están muy correlacionados entre sí. Para ello, se calculó el llamado factor de inflación de varianza (VIF) [234]. Un valor alto de VIF indica multicolinealidad, es decir, que determinado parámetro ya está explicado por otros parámetros presentes en el modelo y uno de ellos es candidato a eliminación. Con este análisis se evita la redundancia de información en el modelo. Por ejemplo, en el caso que nos ocupa, incluir el parámetro SDNN al mismo tiempo que el RMSSD (log) en el modelo resultó en un VIF de 27.91 para el primero parámetro y 21.18 para el segundo. Sin embargo, al eliminar SDNN, el valor de VIF del otro parámetro se redujo a 3.88 lo que significa que SDNN no aporta nueva información al modelo y que por tanto puede suprimirse. Siguiendo esta pauta, de acuerdo con los cálculos de VIF y lo descrito en la literatura se procedió la eliminación de las variables aportan información redundante.

El modelo de regresión logística se empezó a construir ajustado para la variable respuesta clasificación (TDAH vs. No-TDAH) y como variables explicativas los parámetros fisiológicos preseleccionados a partir del análisis de VIF.

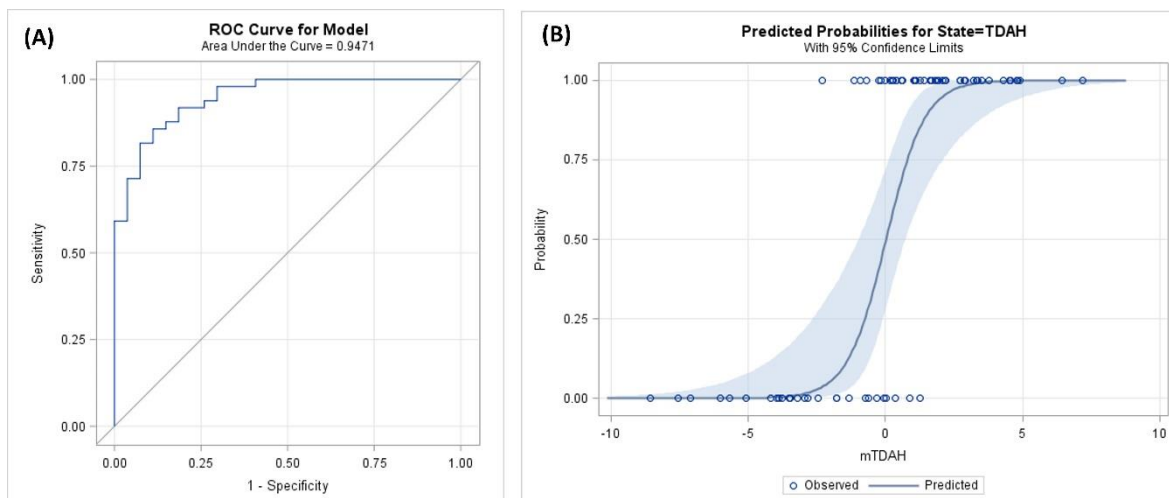
Como comentado anteriormente, antes de proseguir con el modelo, se realizó un ajuste respecto al desequilibrio de la muestra para permitir el cálculo de los coeficientes sin la interferencia del sexo y también teniendo en cuenta la edad. Este ajuste se realizó utilizando las puntuaciones de propensión (PSM), y así se formaron parejas (equilibradas por pesos) entre el Grupo C y uno o más niños del Grupo TDAH. Para comprobar que el procedimiento era eficaz se empleó el modelo mixto para 2 efectos (sexo y edad), obteniendo resultados no significativos después de la ejecución del procedimiento (Tabla 9), lo que indica la ausencia de influencia de estas variables respecto a la variable respuesta.

Posteriormente, siguiendo la construcción del modelo se utilizó la función de selección de variables y se observó el valor p de cada parámetro fisiológico para determinar la relevancia de cada uno de ellos. En esta etapa, también se optó por no incluir parámetros como el PAT que tenía pocas observaciones reales y los parámetros de temperatura por las diferencias basales presentes en la muestra. Adicionalmente, las variables sexo y edad, aunque ajustadas por el procedimiento PSM, fueron incluidas en el modelo final debido su importancia respecto a la prevalencia y la intensidad de los síntomas TDAH.

Tabla 9. Efectos sexo y edad en el modelo antes y después del ajuste con PSM

Efecto	ANTES			DESPUÉS (pesos)		
	Den DF	F	Pr > F	Den DF	F	Pr > F
SEXO	90	6.60	0.0118	72	0.08	0.7749
EDAD	90	3.68	0.0581	72	3.59	0.0622

Con el modelo final, que llamaremos TDAHmod, se obtuvo una curva ROC de 0.9471 que otorga al modelo un buen desempeño de discriminación como ilustrado en la Figura 15.A. La Figura 15.B también ilustra la función logística de la probabilidad de predicción del TDAH (eje y) según las puntuaciones generadas a partir del TDAHmod (eje x). Las observaciones reales están representadas por los círculos (TDAH, $y=1$, o no-TDAH, $y=0$).

Figura 15. Desempeño del modelo de clasificación TDAH (TDAHmod)

Nota: (A) Curva ROC con área bajo la curva de 0.9471. (B) Función logística de la probabilidad de predicción del TDAH según las puntuaciones del TDAHmod.

El TDAHmod se describe en la Tabla 10, detallando cada parámetro seleccionado, sus respectivos coeficientes, la prueba estadística de Wald acompañada de su valor p. Nótese que las variables sexo y edad no presentan significación estadística, lo que representa el ajuste correcto de la muestra utilizando el PSM previamente a su diseño. Algunos parámetros fisiológicos tampoco salen significativos, no obstante, contribuyen para la capacidad discriminadora del modelo. Por ejemplo, la RMSSD presentó una AUC de 0.67, la FR de 0.77, y el conjunto de parámetros fisiológicos alcanzó una AUC de 0.92.

Posteriormente, utilizando el criterio de maximizar la capacidad de clasificación del modelo se utilizó el índice de Youden para seleccionar un punto de corte [235]. Este índice propone encontrar el punto de probabilidad donde la suma de la sensibilidad y especificidad sea más grande. Según la literatura para que un modelo sea útil esta suma debe ser al menos 1.5 [236]. Para la muestra en cuestión, se encontró una suma de 1.74, donde la sensibilidad fue de 85.7% y la especificidad de 88.9%, correspondiendo al punto de corte de 0.632. También se diseñó la matriz de confusión para visualizar las observaciones reales y compararlas con las predicciones del modelo de regresión logística (Tabla 11). Se obtuvo una precisión de 91% y exactitud de 85%.

Tabla 10. Parámetros y coeficientes del modelo final (TDAHmod)

Parámetro	Coefficientes	Error estándar	Wald Chi-Cuadrado	Pr > ChiSq
Intercepto	4.6315	3.7986	1.4866	0.2227
Sexo Masculino	0.4627	0.8897	0.2705	0.6030
Edad	-0.5639	0.4145	1.8504	0.1737
RMSSD (log)	0.8023	0.5566	2.0779	0.1494
Fr	-0.7679	0.4231	3.2937	0.0695
stdTónico (log)	2.8265	0.8582	10.8476	0.0010
EDASymp (log)	-2.2015	0.7825	7.9153	0.0049

Nota: Nivel de significación < 0.05.

Tabla 11. Matriz de confusión del modelo: observaciones reales y predicciones del modelo

		OBSERVACIÓN		Total
		TDAH	No-TDAH	
PREDICCIÓN	TDAH	VP 42 55.26%	FP 4 5.26%	46 60.53%
	No-TDAH	FN 7 9.21%	VN 23 30.26%	30 39.47%
Total		49 64.47%	27 35.56%	76 100%

Nota: Las columnas representan las observaciones reales y las líneas las predicciones del modelo. En verde: a la izquierda los verdaderos positivos (VP) y a la derecha los verdaderos negativos (VN). En rojo: a la izquierda los falsos negativos (FN) y a la derecha los falsos positivos (FP).

A continuación, se realizó el cálculo del modelo para la base de datos completa, incluyendo en este momento los TDAH en la condición POST. Se hizo un estudio de las correlaciones del TDAHmod, los cuestionarios psicométricos y las escalas de sintomatología TDAH que se utilizaron como referencia, la intensidad de los síntomas y la DESR. Se observaron valores indicativos de correlación positiva baja con significación estadística más relevante para la intensidad de los síntomas que para la DESR ($r = 0.42, p < 0.001$ vs $r = 0.28, p < 0.001$). En cuanto a los psicométricos, se observaron correlaciones negativas bajas en el CHIP en las dimensiones de función ($r = -0.37, p < 0.001$) y riesgo ($r = -0.22, p = 0.007$), que, al principio, ya apuntaron diferencias significativas en el análisis bivalente entre el Grupo C y el TDAH_pre.

10.8.4. Resultados objetivo 3: Eficacia de intervenciones mindfulness y tratamiento habitual

Utilizando el modelo (TDAHmod)

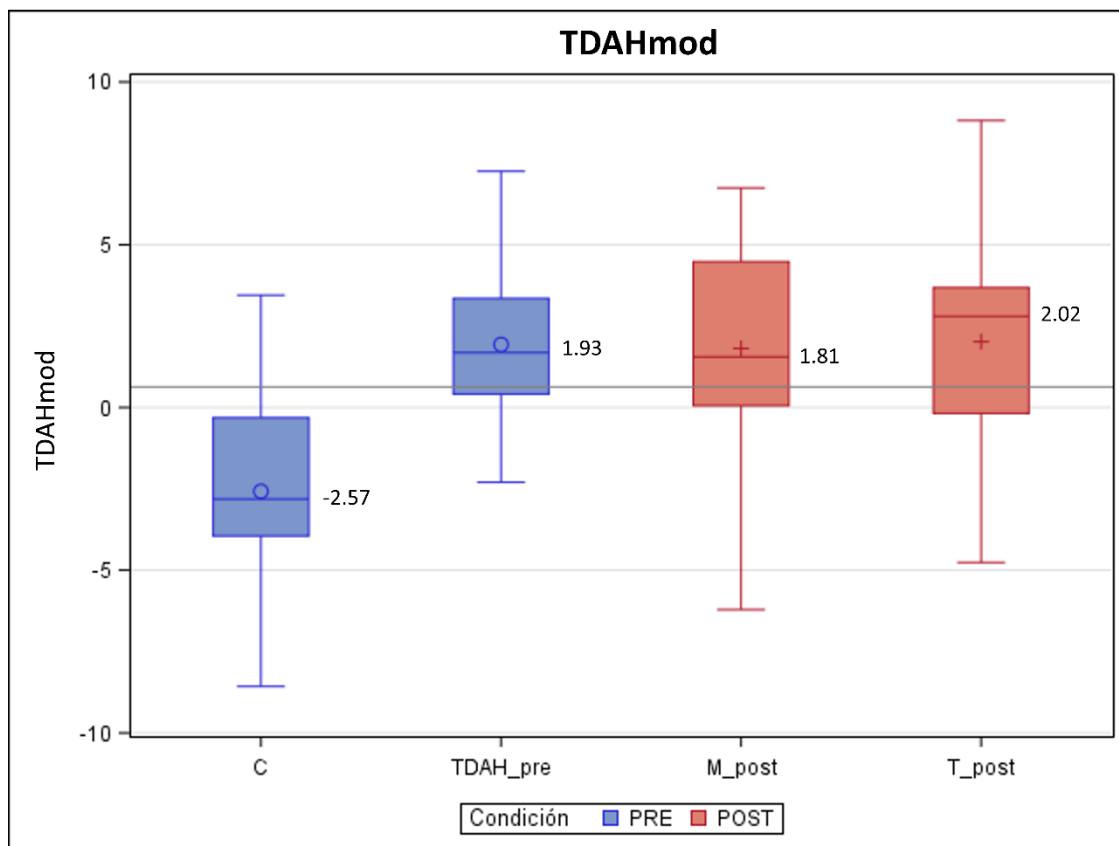
Como inicialmente planteado, se aplicó el modelo para comparar los valores obtenidos en la población control (Grupo C) con relación al Grupo M y el Grupo T en la condición POST-intervención, para valorar la eficacia de cada intervención separadamente. Se espera que si la terapia es eficaz las puntuaciones se acercan a las puntuaciones del grupo control o bien que se detecten cambios en esta dirección en las comparaciones PRE-POST de determinado grupo.

En este momento del análisis, había menos sujetos con datos disponibles que en la condición PRE-intervención. El Grupo M disponía de una $N=25$ y el grupo T una $N=21$. No obstante, para comparaciones apareadas la N era de 21 en ambos grupos.

Teniendo en cuenta que los valores fueron estandarizados previamente, la escala de puntuaciones se encontró en un rango de aproximadamente -10 y 10 , con las puntuaciones más bajas indicativas de menor probabilidad de tener TDAH. Recordando que el punto de corte determinado por el criterio de Youden fue de 0.636 . El diagrama de cajas (Figura 16) ilustra las puntuaciones calculadas por el modelo para cada grupo y condición. Se puede observar menor puntuación para el grupo C en comparación a la población TDAH tanto en la condición PRE como en la POST en ambos grupos. Estas diferencias son significativas ($p < 0.001$), indicando que después de la intervención los grupos M y T siguen siendo diferentes del grupo control. Al realizar las comparaciones PRE-POST en los grupos con muestras pareadas no se encontraron diferencias significativas (Grupo M, $p = 0.978$; Grupo T, $p = 0.917$), indicando que según las puntuaciones del modelo las intervenciones no fueron

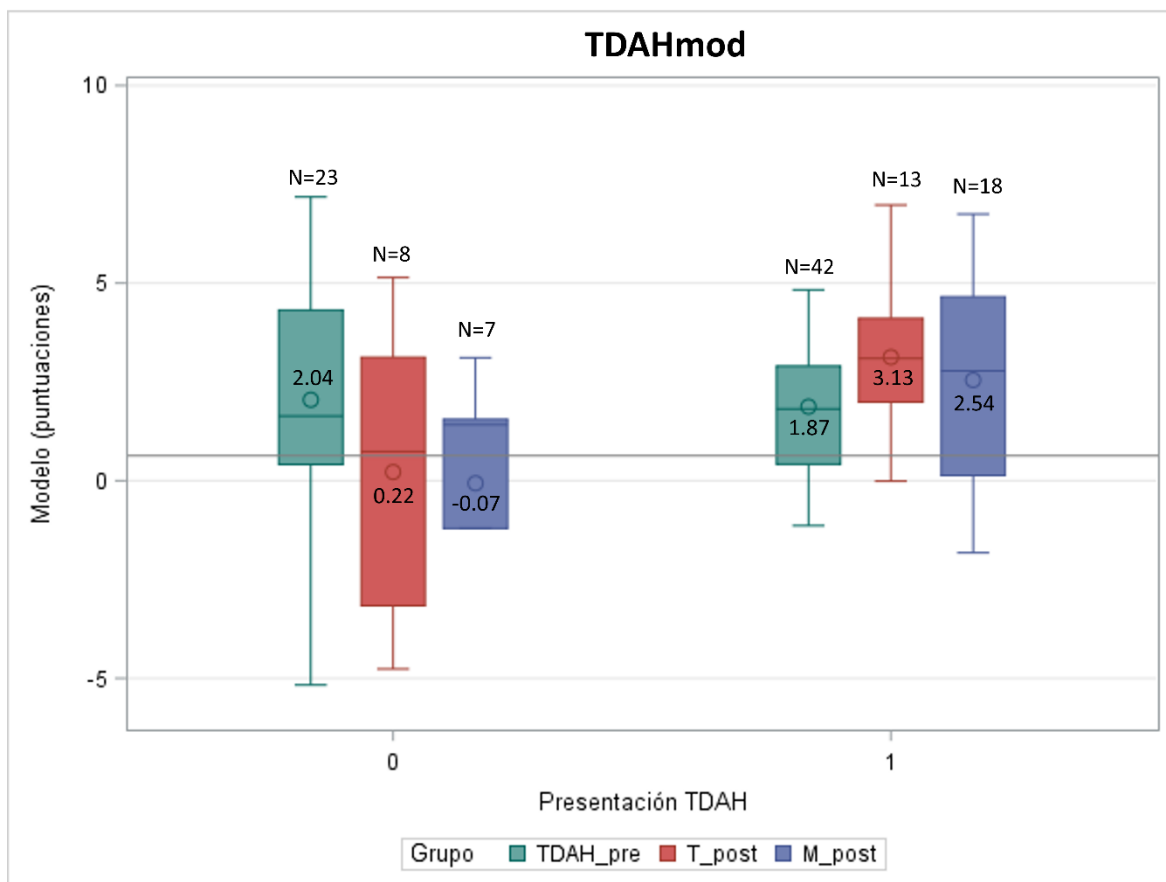
eficaces en producir cambios fisiológicos significativos. Sin embargo, hay más dispersión en los datos de los niños TDAH tras la intervención indicado por los bigotes más amplios.

Figura 16. Diagrama de cajas de las puntuaciones del modelo para los diferentes grupos



Nota: C: Grupo Control. TDAH_pre: Grupo TDAH en la condición pre. M_post: Grupo mindfulness en la condición POST. T_post: Grupo tratamiento habitual en la condición POST. TDAHmod: modelo regresión logística TDAH. Valores indicados representan la media de cada grupo según la condición (PRE o POST). La línea gris horizontal demarca el punto de corte de 0.636.

Al realizar análisis de moderación de efectos en cuanto al TDAHmod, se encontró una interacción respecto a la presentación TDAH \times condición ($F(1,40) = 8.15, p = 0.007$). Las pruebas *post hoc* apareadas indicaron que el perfil inatento tiene menores puntuaciones respecto al perfil combinado en la condición POST-intervención. Además, se reveló que esta diferencia ocurre en ambos grupos (Grupo T: $t(1,38) = -2.43, p = 0.020$; Grupo M: $t(1,38) = -2.31, p = 0.026$). En el Grupo T también hay una mejora significativa PRE-POST en los niños de presentación inatenta ($t(1,38) = -2.10, p = 0.042$), lo que no ocurre en el Grupo M ($t(1,38) = -1.26, p = 0.215$). Los niños de presentación combinada no presentan diferencias PRE-POST, y los resultados indican un efecto en la dirección contraria, es decir, un incremento en la puntuación del modelo (Grupo T: $t(1,38) = 1.51, p = 0.139$; Grupo M: $t(1,38) = 0.64, p = 0.523$). La Figura 17 ilustra el diagrama de cajas respecto a los diferentes grupos. Recordando que en la muestra de estudio había pocos niños clasificados como presentación hiperactiva-impulsiva y, por lo tanto, esta categoría se agrupó con la categoría presentación combinada.

Figura 17. Diagrama de cajas de las puntuaciones del modelo según presentación TDAH

Nota: Presentación TDAH: 0 = Inatento; 1 = Combinado o hiperactivo-impulsivo. TDAH_pre: grupo TDAH en la condición PRE-intervención. T_post y M_post: Grupos T y M en la condición POST-intervención.

Siguiendo los análisis exploratorios, se dividió las puntuaciones de intensidad de los síntomas en 4 categorías [237] para investigar su influencia en el modelo. La primera categoría corresponde a lo que sería la normalidad (< 18 puntos en la ADHD-RS-IV), y las otras tres corresponden a síntomas leves, moderados y severos. Los resultados apuntaron que el modelo diferencia la primera categoría de las otras 3 categorías ($p < 0.001$), pero no distingue las 3 categorías entre ellas, o sea, pierde capacidad discriminadora referente a la intensidad de los síntomas. No obstante, analizando al subtipo inatento, este todavía presenta mayor capacidad para diferenciar entre las categorías leve y moderada respecto a la severa ($p = 0.049$ y $p = 0.040$ respectivamente).

Utilizando los instrumentos estándar en la práctica clínica

A continuación, se analizan los resultados de las escalas de calificación utilizadas como el *gold standard* actual en la práctica clínica para evaluar el trastorno TDAH. La Tabla 12 ilustra las puntuaciones para cada uno de los grupos en los aspectos previamente abordados en el análisis descriptivo. Los resultados apuntan para una mejoría más notable en el Grupo M, con mejores puntuaciones en el CGAS, ICG, DESR, la intensidad de los síntomas (total y subdimensiones), en los problemas externalizantes y totales del CBCL y en la dimensión de funciones del CHIP. El Grupo T apunta mejoría menos específica en la puntuación total de la intensidad de los síntomas y los problemas totales del CBCL.

Tabla 12. Características clínicas PRE y POST-intervención para los Grupos M y T

Variable	Grupo M		valor p (prueba)	Grupo T		valor p (prueba)
	PRE	POST		PRE	POST	
	Media (DE)			Media (DE)		
Funcionamiento global (CGAS)	53.86 (8.71)	70.86 (7.72)	<0.001 (A)	55.78 (9.17)	57.03 (11.72)	0.322 (A)
Impresión clínica global (ICG)	4.46 (0.65)	3.60 (0.88)	<0.001 (A)	4.09 (0.64)	4.25 (0.72)	0.337 (A)
Desregulación emocional (DESR)	200.73 (19.89)	190.73 (19.24)	0.001 (B)	190.34 (17.65)	186.03 (19.77)	0.107 (B)
Intensidad de los síntomas						
Inatención	20.46 (4.27)	15.64 (4.98)	<0.001 (A)	19.09 (4.99)	18.03 (5.36)	0.173 (B)
Hiperactividad	17.95 (5.45)	12.88 (6.06)	<0.001 (B)	14.06 (5.69)	13.19 (5.08)	0.286 (B)
Totales	38.14 (7.15)	28.21 (9.75)	<0.001 (B)	33.16 (9.08)	30.13 (9.41)	0.022 (A)
Síntomas comórbidos (CBCL)						
Problemas internalizantes	62.7 (8.42)	62 (7.77)	0.566 (B)	58.88 (9.30)	58.97 (9.21)	0.934 (B)
Problemas externalizantes	63.41 (8.17)	60 (8.53)	0.003 (B)	59.63 (8.64)	57.75 (9.21)	0.086 (B)
Problemas totales	66.49 (7.19)	63.58 (7.81)	0.009 (B)	62.59 (7.08)	60.56 (7.73)	0.043 (B)
Calidad de vida (CHIP)						
Satisfacción	42.84 (15.41)	43.80 (11.67)	0.316 (A)	44.24 (11.86)	45.01 (10.98)	0.556 (B)
Bienestar	43.62 (12.19)	44.24 (12.89)	0.763 (A)	47.23 (11.10)	48.96 (12.35)	0.215 (A)
Resistencia	40.95 (11.84)	43.66 (13.40)	0.114 (B)	43.90 (11.39)	44.17 (10.64)	0.975 (A)
Riesgos	39 (14.75)	41.02 (14.43)	0.051 (A)	40.51 (11.82)	42.89 (13.96)	0.204 (B)
Funciones	35.48 (12.02)	38.25 (10.87)	0.039 (B)	36.75 (10.89)	37.91 (12.55)	0.404 (B)
FUNCIONES EJECUTIVAS						
Capacidad de atención						
Errores de omisión (CPT-3)	63.65 (15.32)	68.15 (17)	0.077 (A)	68.41 (17.03)	69.53 (16.76)	0.531 (A)
Control inhibitorio						
Errores comisión (CPT-3)	54.43 (6.97)	53.15 (6.92)	0.170 (B)	50.97 (6.23)	48.75 (7.34)	0.099 (B)
Errores perseverancia (CPT-3)	62.30 (15.24)	64.21 (14.76)	0.720 (A)	59.84 (14.14)	57.91 (11.64)	0.443 (A)

Nota: (A): Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon; (B): T-test para muestras apareadas. Nivel de significación: <0.05. En negrita valor p significativo.

Respecto al CHIP, aunque se observa un incremento en las dimensiones de riesgos y funciones en ambos grupos, lo que se traduce en mejoría respecto a la calidad de vida, estos valores siguen siendo menores respecto a los niños control (Riesgos: 51,15; Funciones: 54.04), indicando que estos niños todavía hacen frente a limitaciones en el ámbito escolar y en sus relaciones interpersonales, que pueden ser inherentes a la condición patológica.

10.9. Discusión

En este estudio se ha construido un modelo predictivo de TDAH utilizando un conjunto de parámetros fisiológicos con el objetivo de valorar la eficacia de la intervención basada en mindfulness y el tratamiento habitual en niños recientemente diagnosticados con TDAH. Según las puntuaciones del modelo, las intervenciones no se mostraron eficaces en las comparaciones PRE-POST. Sin embargo, se observó un efecto moderador respecto a la presentación TDAH tras la terapia, donde los niños con presentación inatenta mostraron una mayor tendencia de mejoría respecto a los de presentación combinada o hiperactiva-impulsiva, incluso con una mejoría significativa tras la intervención en el grupo de tratamiento habitual. Por lo tanto, los resultados obtenidos indican que el procedimiento propuesto es una herramienta útil para la valoración de la eficacia de intervenciones y más sensible a los cambios en niños con presentación TDAH inatenta.

Las diferencias basales encontradas entre los niños de neurodesarrollo típico y los niños TDAH, indican una mayor SDNN basal en los niños TDAH, lo que se puede esperar cuando la HR basal media es más baja y así la tendencia de mayor HRV [198,238]. Los parámetros de EDA se mostraron reducidos en las componentes tónica y fásica en los niños TDAH, corroborando con resultados de estudios anteriores [201–205]. Negrao et al. [198] reportaron que las diferencias respecto a la EDA podrían ser anuladas por el uso de psicofármaco estimulante. De igual manera, Kim, Yang y Lee [239] encontraron una reducción en la HRV (RMSSD y PHF) tras el tratamiento de 12 semanas con estimulante, sugiriendo que la predominancia de la rama parasimpática en los TDAH puede ser modulada por la medicación. Dado que en nuestra población de estudio el uso de psicofármacos era un factor de exclusión, se puede descartar esta posible influencia.

Los datos de reactividad demostraron que la población TDAH tiene una respuesta al estrés diferente respecto los niños control. En cuanto a la HRV, se observaron cambios más notables en los niños control, con un incremento en la banda extendida de alta frecuencia y una reducción del LF/HF. Al contrario, la EDA tónica mostró una respuesta más destacada en los niños TDAH, y también un incremento en la EDA fásica, aunque no significativo. También se observaron diferencias respecto a la temperatura periférica, con una reducción en la temperatura del dedo en los niños control y un aumento en los niños TDAH, afectando también el TRatio, que indica que la temperatura central y periférica van en la dirección contraria (es decir, se incrementa la temperatura proximal y se reduce la temperatura periférica). Estos datos sugieren que los niños control tienen una respuesta al estrés más marcada en cuanto a la temperatura, pese a que su temperatura basal del dedo ya era más baja que en los niños TDAH.

La tarea utilizada como estímulo estresor requería una capacidad de atención sostenida. Esto en los niños control parece generar un aumento en la HRV, que puede estar relacionado con un aumento de la concentración, mientras que los niños TDAH tienen una dificultad inherente respecto a tareas atencionales y eso parece provocarles algo más de activación simpática, que se refleja en un aumento en la EDA. También se observó un incremento en la frecuencia respiratoria de los niños TDAH y una menor picudez, reforzando una menor estabilidad de la respiración que es esperada en niños con hiperactividad.

Algunos parámetros fisiológicos mostraron correlaciones positivas bajas con significación estadística respecto a la intensidad de los síntomas y el perfil de desregulación emocional (DESR).

Esto refuerza la hipótesis inicial de que los parámetros fisiológicos en conjunto pueden contribuir más para explicar cambios en estas escalas que de forma individual.

El modelo de regresión logística final (TDAHmod) mostró un buen desempeño en discriminar los niños TDAH de los no-TDAH, sin embargo, con menos sensibilidad para diferenciar las diferentes categorías de severidad de los síntomas TDAH. Esto puede ser una de las razones por las cuales las intervenciones no presentaron diferencias significativas en los análisis pareados PRE-POST. De igual manera, es posible que las intervenciones no fueron las más adecuadas para los pacientes de cada grupo para producir cambios detectables por el modelo. Otra explicación podría ser que las intervenciones asociadas a otras estrategias de tratamiento, por ejemplo, ambas intervenciones conjuntamente, podrían proporcionar cambios fisiológicos más expresivos, lo que no se puede averiguar en este caso [240]. Asimismo, aunque los grupos fueron divididos de forma aleatorizada, se observaron diferencias iniciales que apuntaban para mayor intensidad de síntomas de hiperactividad en el grupo mindfulness, por lo que la respuesta al tratamiento puede ser más costosa en este grupo.

El modelo también se mostró más sensible para detectar cambios en los niños de presentación inatenta, aunque esta represente la minoría de la muestra. Estos niños parecen responder mejor a las intervenciones, como lo reportado en recientes revisiones [123,210], que encontraron resultados positivos relacionados con los síntomas de inatención, y resultados más contradictorios respecto la sintomatología hiperactiva-impulsiva. En nuestra muestra se observaron cambios significativos POST- intervención en niños de presentación inatenta solamente en el grupo de tratamiento habitual. No obstante, los datos indican que ambos grupos tienden a presentar mejoría y se sospecha que la falta de significación puede ser consecuencia de la N reducida.

Por otro lado, los niños de presentación combinada/hiperactiva-impulsiva muestran una tendencia en la dirección contraria, es decir, tienden a incrementar las puntuaciones del modelo tras la intervención, lo que se ve más marcado todavía en el grupo de tratamiento habitual. Una posible explicación sería que estos niños tengan más dificultades relacionadas a la modulación de los parámetros fisiológicos y que esto provoque un efecto opuesto a los niños inatentos. Otra posibilidad sería que estos niños necesiten un tiempo más largo de tratamiento o bien que este tratamiento sea combinado a otro para que los resultados se reflejen en las puntuaciones. En este estudio no tenemos la influencia del tratamiento farmacológico, que está permitido en muchos estudios y, en general es poco detallado e investigado como factor moderador [240]. Además, un metaanálisis [145] ha sugerido que individuos con más tiempo de práctica con meditación presentan diferencias en la activación cerebral, lo que puede indicar que un protocolo más prolongado puede lograr mayores beneficios.

10.9.1. Limitaciones

El registro de señales electrofisiológicas es un procedimiento que demanda cierto control de movimientos para que las señales puedan ser registradas con una buena calidad. Teniendo en cuenta que este estudio involucró niños diagnosticados con TDAH, y sobre todo los de presentación hiperactiva, que suelen tener un comportamiento inquieto y moverse más que los demás niños, esto seguramente comprometió la calidad de las señales electrofisiológicas, siendo necesario descartar diversos tramos de señal o directamente tener que descartar toda la sesión. Para mitigar este problema, se realizó la imputación de los datos faltantes para seguir con los análisis y calcular el modelo. Sin embargo, se ha mantenido la coherencia a la hora de seleccionar los parámetros elegibles al modelo, por ejemplo, el PAT, que tenía muchos datos faltantes, no se consideró para incluirse en el modelo.

Otra limitación fue no disponer de datos de los niños control relacionados con las escalas de calificación TDAH utilizadas como referencia, lo que se intentó solventar imputando datos encontrados en publicaciones previas referentes a la población española sin trastornos de neurodesarrollo [232,233].

A pesar del registro de señales haber sido realizado con el mismo dispositivo, los evaluadores y la escala temporal no fueron los mismos. En todo caso, cabe señalar que las 2 intervenciones fueron aplicadas durante el mismo periodo y toda la recogida de datos se dio exclusivamente en el periodo prepandemia, con lo cual este sesgo está descartado.

La tarea empleada en el protocolo experimental como estímulo estresor evalúa la capacidad de atención sostenida, no obstante, en el grupo de niños TDAH se utilizó la CPT-3 (Conners Continuous Performance Task 3ª edición) y en los niños control la CSAT-R (Tarea de Atención sostenida en la Infancia Revisada). Se investigó si las 2 tareas se podrían comparar, pero resultan tener paradigmas distintos. La CPT-3 es basada en rendimiento continuo, donde el participante debe responder la mayor parte del tiempo y solo inhibir en determinados estímulos, y la segunda, es basada en vigilancia, donde la mayor parte del tiempo el participante debe mantener su atención y responder ante determinados estímulos [241]. Además, las dos tareas no tienen una correlación muy elevada, por lo que se ha evaluado solamente la reactividad al estrés y no más allá. Asimismo, la interpretación de estos resultados está limitada debido a los procesos diferentes que envuelven las dos tareas y pueden afectar la respuesta al estrés distintamente.

Al analizar los datos se verificó un desequilibrio de la muestra respecto al sexo e IMC. Aunque se haya fijado el mismo rango de edad (entre 7 y 12 años), la variable sexo no se pudo controlar una vez que el reclutamiento de los niños control fue interrumpido forzosamente. Se buscó anular este desequilibrio ajustando la muestra respecto estas variables, reduciendo el sesgo al calcular el modelo predictivo. Aunque se empleó esta estrategia, finalmente se optó por incluir el sexo y la edad como variables explicativas en el modelo final por su influencia respecto al trastorno TDAH. La literatura apunta una mayor prevalencia del TDAH en el género masculino, llegando a una relación de 3,3:1 respecto al género femenino [242]. También está reportada la tendencia en reducir la severidad de los síntomas cuanto mayor la edad [243]. Asimismo, las escalas de calificación de síntomas TDAH, en general, tienen en cuenta diferentes tablas de puntuaciones basadas en el sexo y el rango de edad. Por lo tanto, estos datos respaldan la decisión de tenerlas en cuenta en el modelo final.

En este estudio no se hizo un seguimiento para evaluar la durabilidad de los efectos. En un trastorno crónico como el TDAH, además de examinar la eficacia de la intervención de mindfulness, también sería importante evaluar sus efectos largo plazo, haciendo un seguimiento de los pacientes para observar la estabilidad en la mejoría de los síntomas nucleares del TDAH.

11. REGISTRO DE SEÑALES UTILIZANDO UN WEARABLE: ESTUDIO DE FIABILIDAD

En este apartado se describe el estudio que corresponde al objetivo 4 de los estudios piloto descritos en los apartados 9 y 10: “Comprobar que mediante un dispositivo wearable pueden registrarse las señales de manera precisa y fiable para reproducir el procedimiento de medida de estrés”.

En este punto se plantea avanzar hacia la posibilidad de uso de dispositivos wearables para una monitorización de grado médico, objetiva y continua del nivel de estrés. La posibilidad de registro fiable de señales fisiológicas de forma no invasiva mediante un dispositivo wearable de fácil manejo es esencial para sistematizar su uso práctico por parte de los profesionales de la salud o por el propio individuo, y puede contribuir especialmente en el área de salud mental permitiendo hacer un seguimiento del nivel de estrés de los pacientes en su entorno cotidiano.

11.1. Selección del dispositivo wearable

Los dispositivos wearables son cómodos, fáciles de usar, se pueden utilizar durante largos períodos de tiempo y no se necesita prestar mucha atención al posicionamiento de los sensores que ya van debidamente acoplados en el dispositivo. Su utilización permite una monitorización pasiva y discreta, que no se ve afectada por el hecho de estar en un centro médico o delante de un profesional sanitario. Los dispositivos wearables pueden diseñarse de diversas formas, desde anillos o pendientes hasta parches, siendo el formato de reloj o pulsera el más común y el que se utiliza en este estudio.

Para la selección del wearable se buscaron dispositivos que integrasen múltiples sensores, brindando la posibilidad de estudiar más de una señal electrofisiológica, como es la propuesta de esta tesis. Además, se buscó obtener una medición continua y la posibilidad de marcar eventos para facilitar la sincronización entre diferentes dispositivos. Se consideró la investigación previa de Arza [149], que apunta a la pulsera Empatica E4 como uno de los dispositivos de mayor precisión y más fiables presentes en el mercado, además siendo el único dispositivo clasificado como dispositivo médico clase IIa. Una revisión reciente también reveló que 40% de los estudios para evaluar estrés percibido utilizaron este dispositivo [72], y el hecho de ser el dispositivo mayoritariamente utilizado en la investigación también contribuyó para su selección.

El dispositivo utilizado, la Empatica E4 wristband (E4), tiene el certificado europeo CE y está certificado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Este dispositivo registra PPG, EDA, temperatura y también datos de movimiento utilizando acelerómetros triaxiales que no fueron utilizados en este estudio. La Figura 18 representa la pulsera y el posicionamiento de los diferentes sensores indicados por las flechas. La batería interna tiene una autonomía de 24 a 36 horas y las frecuencias de muestreo para el registro de las señales son preestablecidas por el fabricante y corresponden a 64 Hz para PPG y 4 Hz para EDA y temperatura.

Figura 18. Empatica E4 wristband y sus respectivos sensores



11.2. Recogida de datos

Como se ha mencionado, la recogida de datos con la E4 se realizó en el Estudio 1 (piloto de Biofeedback) y en el grupo control del Estudio 2 (piloto de mindfulness). Para el análisis de datos se consideraron ambas sesiones (PRE y POST) de los trabajadores sanitarios del Estudio 1 y la sesión única de los niños de neurodesarrollo típico del Estudio 2.

Siguiendo la recomendación del fabricante, la E4 fue posicionada en la muñeca de la mano no dominante del participante para asegurar mayor estabilidad durante el registro. Para que los participantes fueran conscientes de que los movimientos podían afectar la calidad de la señal, se les pedía que evitasen mover la mano durante todo el registro de señales.

El registro de señal se hizo utilizando la aplicación móvil E4 realtime que transmite los datos de la pulsera a la nube de Empatica a través de una conexión inalámbrica. Los ficheros de cada sesión se descargan desde la página web de Empatica en una carpeta comprimida conteniendo las diferentes señales en archivos CSV.

11.3. Procesado y análisis de datos

Los registros de las señales se realizaron de forma simultánea con el dispositivo NeXus/Medicom y la E4. Ello ha permitido realizar una comparación de la fiabilidad de los parámetros estimados a través de la E4 tomando como referencia los parámetros estimados por el NeXus/Medicom.

Se señalaba el inicio del registro de señales con el NeXus/Medicom a través de una marca en la E4, lo que facilitó a posteriori la sincronización adecuada de los tiempos de ambos dispositivos. Sin embargo, cada dispositivo utiliza algoritmos diferentes de extracción de parámetros y a menudo el número de tramos viables de estimación es diferente para cada uno de ellos, lo que representa una dificultad añadida del proceso de sincronización.

Con la estimación de cada uno de los parámetros en cada uno de los dispositivos se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para valorar el grado de relación lineal entre ellas.

11.4. Resultados

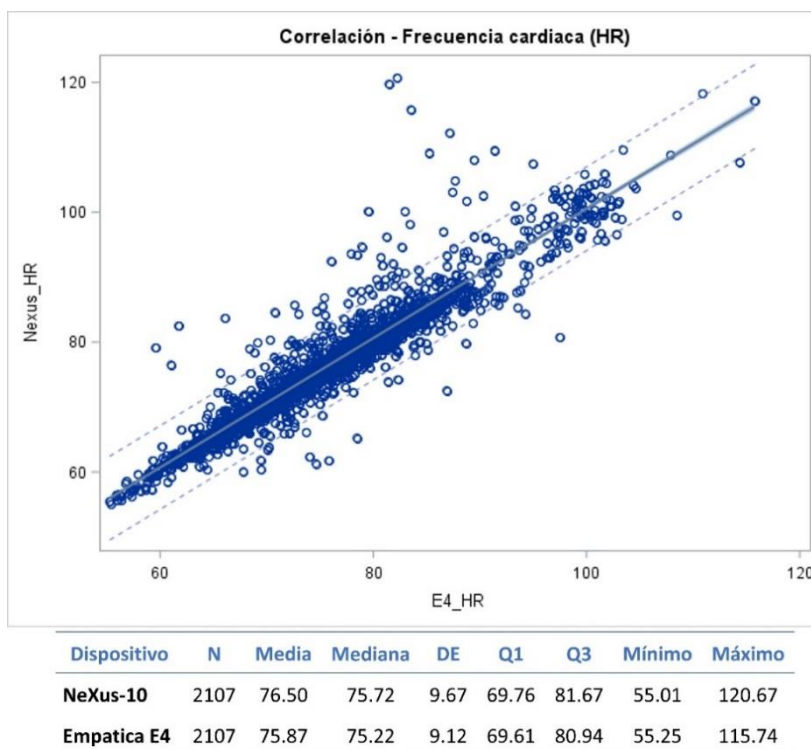
11.4.1. Frecuencia cardiaca (HR)

Estudio 1

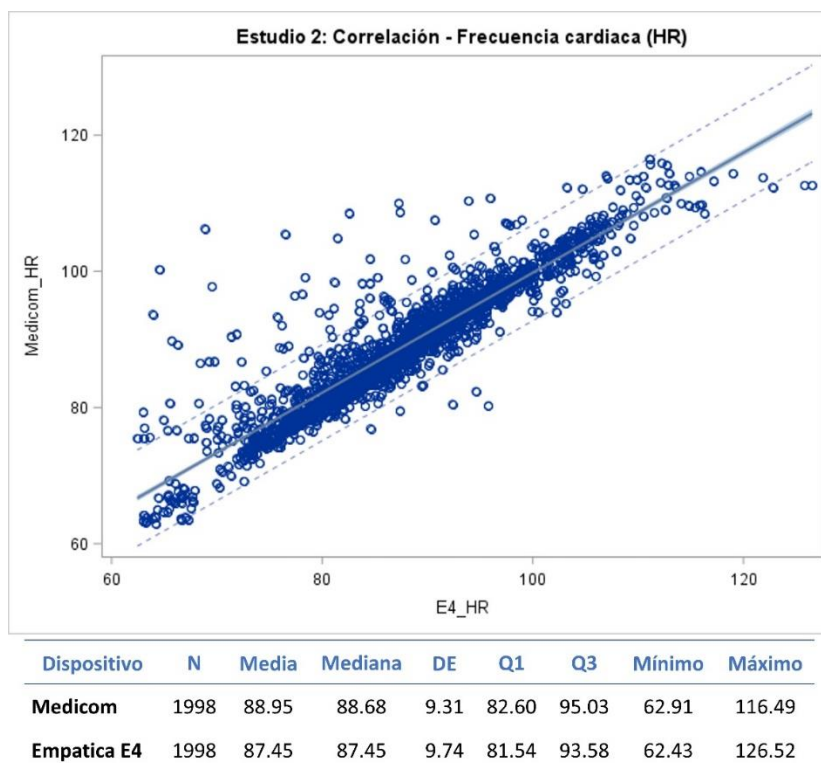
Utilizando los datos de los 21 participantes considerando las 2 sesiones (PRE y POST), con un total de 42 sesiones registradas con el dispositivo NeXus, se estudió la correlación de los valores estimados de HR para cada ventana de tiempo de 1 min (ventana móvil de 20 s) en cada dispositivo. La Figura 19 representa el diagrama de dispersión con la línea de regresión lineal de todas las estimaciones de HR de los 2 dispositivos. Se encontró una correlación positiva fuerte con $r = 0.94$ y $p < 0.001$. Se puede observar que en general el NeXus suele detectar valores discretamente más elevados que la Empatica, y los valores máximos difieren en aproximadamente 5 latidos. Otros valores, como los cuartiles y la desviación estándar, presentaron resultados similares.

Estudio 2

La monitorización se realizó con el dispositivo Medicom. En total se utilizaron datos de la sesión única de 28 niños de neurodesarrollo típico.

Figura 19. Regresión lineal HR por el dispositivo NeXus y la E4 (Estudio 1)

Nota: N: Número de tramos analizados. DE: desviación estándar. Q1: primero cuartil. Q3: tercero cuartil.

Figura 20. Regresión lineal HR por el dispositivo NeXus y la E4 (Estudio 2)

Nota: N: Número de tramos analizados. DE: desviación estándar. Q1: primero cuartil. Q3: tercero cuartil.

De forma similar al Estudio 1, se encontró una correlación positiva fuerte con una $r = 0.92$ y $p < 0.001$ como se presenta en la Figura 20. Los valores estimados por el Medicom también presentaron

una tendencia de ser discretamente más elevados que los de la E4. Sin embargo, se observaron más artefactos de movimiento en los registros E4 en este estudio, incrementando el valor máximo de la E4 en 10 latidos respecto a la estimación máxima del Medicom.

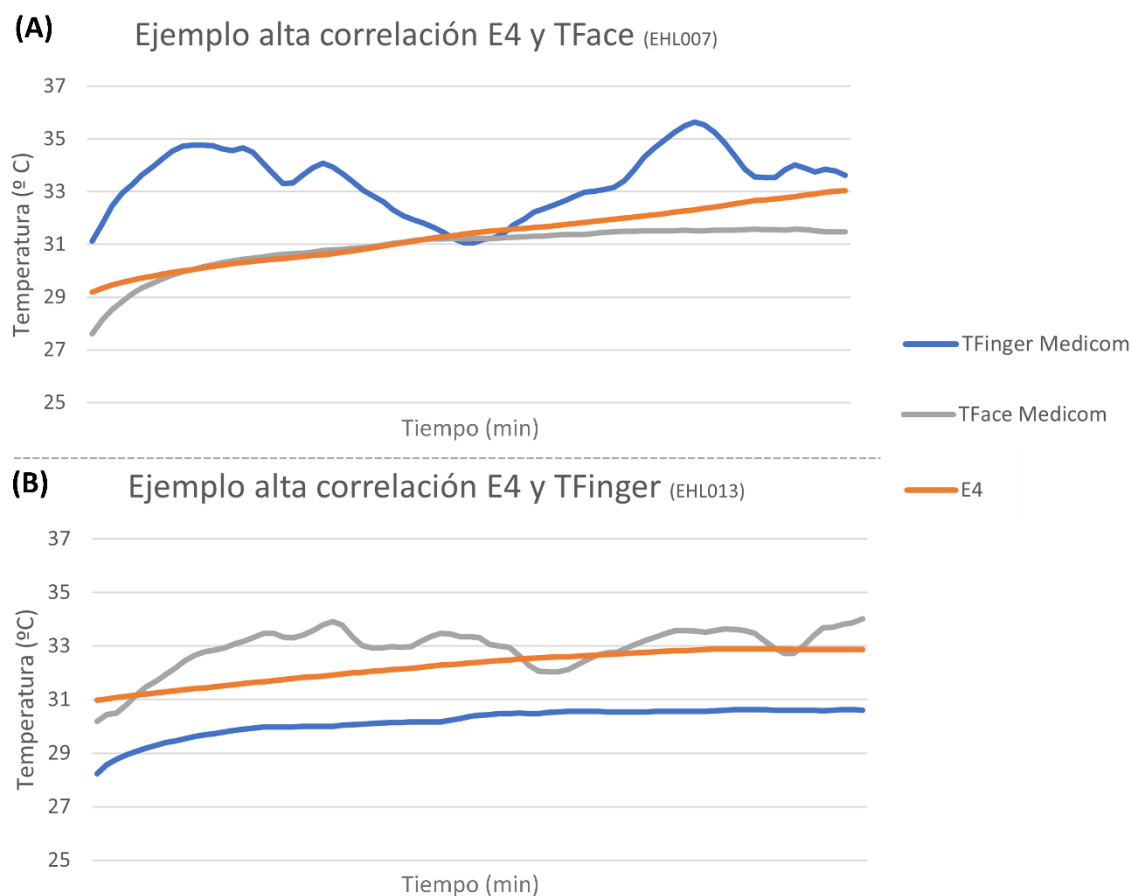
11.4.2. Temperatura

Como se ha podido comprobar a lo largo de los estudios experimentales en esta tesis, el sitio donde se registra la temperatura, y por tanto el posicionamiento del sensor influye directamente en la respuesta que se espera frente a un estímulo estresor. Normalmente, la respuesta al estrés genera un aumento del flujo sanguíneo en regiones más centrales, y por lo tanto un aumento de la temperatura proximal (p.ej. el rostro), mientras que, en regiones más periféricas, como la mano, se espera una vasoconstricción, y por tanto disminución de la temperatura. En el caso del wearable, la temperatura se registra en la parte anterior de la muñeca, que no se trata de un sitio tan periférico, como tampoco central, con lo que no son de esperar valores ni variaciones de la temperatura superficial análogos a los medidos en mejilla o dedo. Por lo tanto, se investigó las correlaciones de la estimación de la temperatura media de la E4 con la temperatura proximal de la cara o la temperatura periférica del dedo medida por el Medicom. Los datos utilizados son los niños del Estudio 2, ya que en el Estudio 1 no se registró la temperatura proximal.

Tabla 13. Temperatura medida en por el Medicom y la E4

Dispositivo	Sitio de medición	N	Media	Mediana	DE	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
Medicom	Dedo	2243	28.27	30.13	4.97	22.75	32.66	20.0	35.64
Medicom	Rostro	2243	30.72	30.72	1.13	30.07	31.28	27.03	34.02
Empatica E4	Muñeca	2243	31.87	31.88	1.21	31.14	32.68	28.42	34.61

La Tabla 13 detalla los resultados encontrados. Se identificaron 2278 tramos de señal y los resultados indican una correlación positiva moderada. Para la temperatura del dedo se encontró un coeficiente de 0.40 ($p < 0.001$) y para la temperatura del rostro de 0.37 ($p < 0.001$). Pese a que los valores medios y de los cuartiles de la temperatura del rostro se acercan más a la temperatura registrada por la E4, el comportamiento de la señal parece ser diferente dependiendo del individuo. De manera general, se encontró una correlación más alta de la E4 con la temperatura del dedo, que es la que suele presentar más fluctuaciones que la temperatura del rostro (desviación estándar: 4.97 vs. 1.13). La Figura 21 ilustra 2 niños con patrones diferentes de temperatura, uno con mayor correlación de la E4 con la temperatura del rostro con $r = 0.92$ (Figura 21.A) y el otro con la del dedo $r = 0.94$ (Figura 21.B).

Figura 21. Gráficos representativos de dos patrones distintos de temperatura

11.4.3. EDA

Para estudiar la EDA, se estudió la señal generada por la E4 correlacionando con los parámetros de la componente tónica (mTónico) y fásica (mFásico) estimados por el dispositivo de referencia. De manera general, el mFásico presentó un coeficiente de correlación bajo de 0.13 con significación estadística ($p < 0.001$), mientras que para el mTónico la correlación es inexistente ($p = 0.16$). Para los análisis se utilizaron 2.221 tramos de señal, y los resultados se ilustran en la Tabla 14. Cabe señalar que los valores calculados por los algoritmos para el mTónico pueden ser negativos, indicando mayor relajación, mientras que los de mFásico solo positivos y cuanto mayores representan mayor activación simpática en respuesta a un estímulo estresante. La señal generada por E4 solo presenta sus valores a partir del cero, por lo que los valores no son directamente comparables, pero sí su comportamiento.

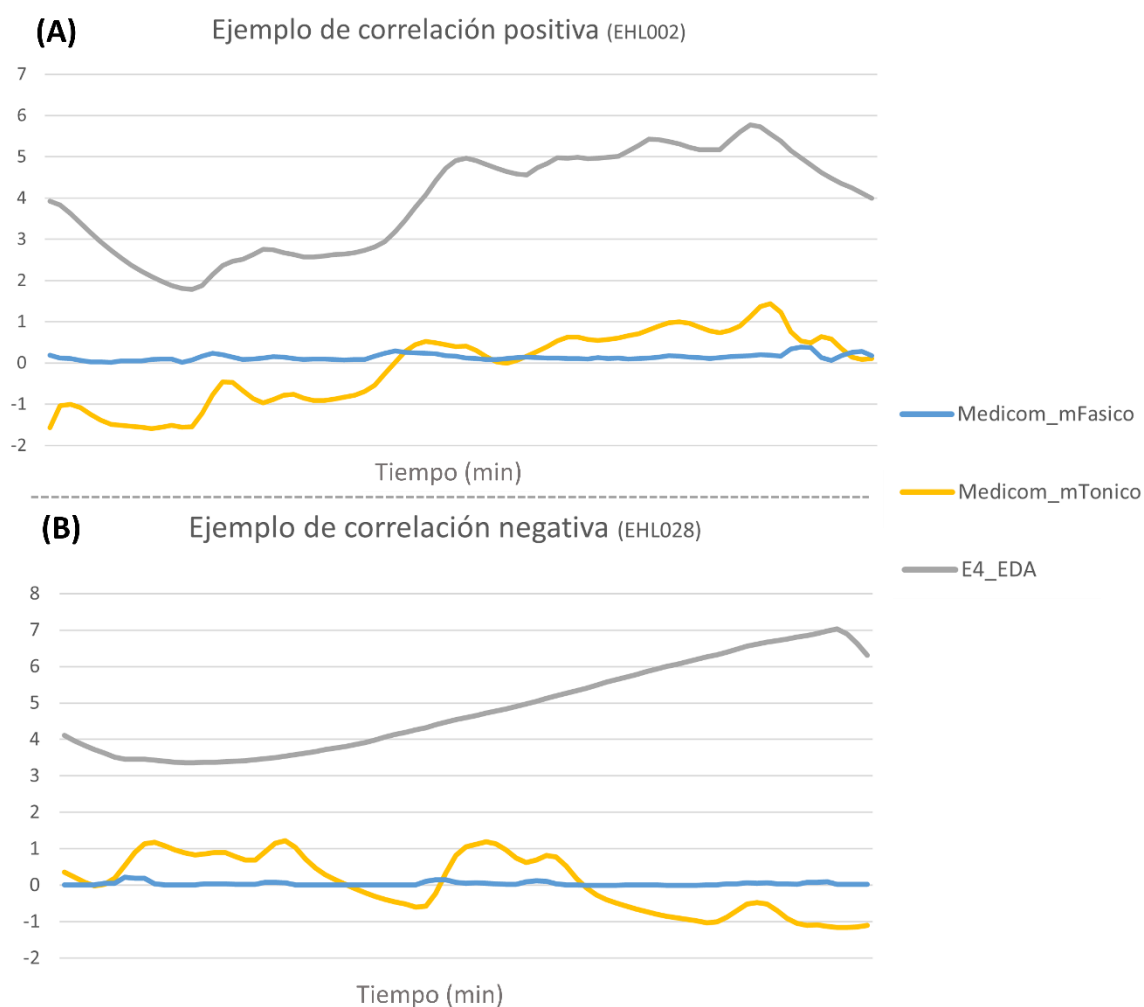
Tabla 14. EDA medida en por el Medicom y la E4

Dispositivo	Parámetro	N	Media	Mediana	DE	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
Medicom	mTónico	2221	-0.091	-0.028	0.75	-0.531	0.397	-4.18	2.13
Medicom	mFásico	2221	0.115	0.081	0.13	0.034	0.149	$3.32e^{-8}$	1.10
Empatica E4	EDA	2221	1.0273	0.443	1.53	0.221	0.779	0.07	9.81

En algunos individuos particulares se encontraron fuertes correlaciones respecto a los parámetros, pero estas pueden variar si positivas o negativas. La Figura 22 ilustra dos diferentes patrones encontrados en los análisis. Por ejemplo, la Figura 22.A presenta los diferentes parámetros estimados por Medicom y la EDA de la E4, y la correlación encontrada para este niño es positiva fuerte de 0.91 para el mTónico y baja de 0.30 para el mFásico. En otro ejemplo, ilustrado en la Figura 22.B, se muestran los parámetros con correlaciones negativas de -0.77 para el mTónico y -0.11 para el mFásico respecto a la E4, indicando direcciones de la respuesta al estrés distintas.

Como ya comentado anteriormente, el hecho de que los sensores tengan posicionamientos distintos provoca que las respuestas sean diferentes para un mismo individuo. La región palmar suele ser la preferente en estudios experimentales por la cantidad de glándulas sudoríparas presentes en esta región, además de ser una región periférica que también es más propensa y posiblemente más sensible a cambios provocados por una reacción que genere una vasoconstricción, por ejemplo.

Figura 22. Gráficos representativos de dos patrones distintos de EDA



11.5. Discusión

Los resultados indican que el registro de señales por la Empática E4 presenta limitaciones respecto a la precisión y no es viable reproducir directamente los modelos multiparamétricos utilizados en esta tesis para valorar la eficacia de las intervenciones. La frecuencia cardíaca es el parámetro que presentó mejor correlación, lo que indica un alto grado de fiabilidad de su medición a través del

sensor de PPG de la E4 tanto para la población adulta, como para los niños. La temperatura presenta correlaciones positivas moderadas con las medidas en dedo o rostro, y la señal de EDA presenta correlación baja con el parámetro mFasico calculado a partir del dispositivo de referencia. Sin embargo, no es de descartar que siguiendo la misma metodología se pudiera desarrollar un nuevo modelo que utilizara como parámetro la temperatura y la EDA registradas por un dispositivo wearable.

En los estudios piloto realizados, la E4 fue utilizada en un contexto experimental y controlado, con recomendaciones a los participantes para evitar moverse la mano durante los registros. No cabe duda de que un desafío para los wearables en general en el entorno cotidiano es la propensión a los artefactos de movimiento y baja calidad de la señal, lo que es esperado cuando se tiene un dispositivo discreto que permite al individuo hacer vida normal. Por lo tanto, es importante algoritmos que proporcionen indicadores de calidad de la señal, que sean capaces de detectar artefactos y acondicionar la señal adecuadamente [244].

En este sentido, la baja frecuencia de muestreo de la E4 respecto a los dispositivos médicos es otro aspecto limitante. Por ejemplo, en cuanto la PPG de la E4 tiene una frecuencia de muestreo de 64 Hz, lo que significa 64 muestras por segundo, en los dispositivos sofisticados la frecuencia de muestreo se define como mínimo a 256 Hz, y en esta tesis se utilizaron frecuencias de muestreo del orden de 1kHz. En el caso de que haya gran cantidad de artefactos en los registros de la E4, su eliminación perjudica la viabilidad de extracción de parámetros HRV sobre todo en el dominio de la frecuencia, limitando también la interpretación de los resultados. Este hecho no afecta demasiado nuestra investigación por las condiciones controladas, pero puede ser problemático en estudios realizados en el entorno cotidiano que están más susceptibles a los artefactos de movimiento.

El sitio de medición también es un factor de influencia para la sensibilidad a cambios sobre todo en señales de EDA y temperatura. La superficie palmar es una zona que en general se detecta mejor los pequeños cambios de estas señales por la mayor presencia de glándulas sudoríparas [245,246], sin embargo, los wearables son diseñados para el contexto de vida real, donde el individuo utiliza constantemente la mano y probablemente por ello el formato pulsera es el más común hoy. Esta limitación deberá ser solventada a través de otras estrategias como pueden ser técnicas de *machine learning* que permitan entrenar el modelo con datos de estudios longitudinales con población heterogénea y que tengan en cuenta cuestionarios psicométricos de referencia para investigar las correlaciones entre las estimaciones. Otra posibilidad para las investigaciones futuras es utilizar otro formato de sensor como los anillos que fueron introducidos en los últimos años [247].

Cabe señalar también que la temperatura de la mano influye directamente la medida de la EDA, es decir, cuando la mano está más fría la EDA tiende a disminuir y cuando más caliente tiende a aumentar. También la humedad, en un contexto de vida real, si la temperatura y la humedad son altas puede haber cambios en la EDA no relacionados con la actividad simpática, de forma semejante a lo que puede ocurrir durante el ejercicio físico. Como en los casos anteriores, es importante la aplicación de algoritmos que identifiquen la intensidad de la actividad física y corrija o descarte este periodo para las estimaciones relacionadas al estrés para evitar confusión.

Otro factor importante a tener en cuenta es la variabilidad de las respuestas fisiológicas entre individuos, como se ha observado respecto a la temperatura y la EDA, con algunos individuos respondiendo de manera distinta o a veces casi que opuesta al otro. No cabe duda de que un modelo personalizado, adaptado a las características de cada individuo identificaría de manera más precisa pequeñas variaciones del nivel de estrés, lo que permitiría identificar con precisión los pequeños estímulos estresantes en la vida cotidiana. Como aplicado en el estudio 2, se ha sugerido que la información demográfica sea incorporada al modelo, como, por ejemplo, el sexo y la edad, para una mayor precisión de la medición [244].

Los datos registrados por la Empatica E4, por lo tanto, no son directamente comparables con los obtenidos de dispositivos de grado médico sofisticados tomados como referencia. En primer lugar, por los diferentes sitios de medición, pero también porque son distintos tipos de señales y distintas capacidades de detección de cambios fisiológicos. El dispositivo utilizado no dispone de la señal de ECG con lo que no es posible determinar parámetros como el tiempo de llegada de pulso, ni, por tanto, utilizar modelos más complejos que incluyan este parámetro. Algunos dispositivos que han surgido más recientemente, como el Apple Watch (Apple Inc., Cupertino, CA), incluyen el registro de la señal de ECG, pero no de forma continuada, solo en los momentos específicos en que el usuario toca el reloj con la mano opuesta, lo que no permite un registro fácil al usuario durante su actividad cotidiana.

Por estas razones, se sugiere que un nuevo modelo sea construido directamente con los datos registrados por la E4, permitiendo que sus indicadores y coeficientes sean compatibles con la sensibilidad de sus sensores y sus especificaciones técnicas. De igual forma, el número de tecnologías disponibles se va incrementando exponencialmente en los últimos años y con ello vendrán los avances que contribuirán a una mayor calidad de las señales y precisión en la medición objetiva del estrés utilizando dispositivos que acoplen múltiples sensores. De hecho, durante el desarrollo de esta tesis ya existe un modelo nuevo del mismo fabricante llamado Embrace Plus que trae más funcionalidades, mayor durabilidad de la batería y sensores más potentes, que serán objeto de nuevas investigaciones.

VI. PRINCIPALES APORTACIONES Y CONCLUSIONES

12. PRINCIPALES RESULTADOS

Los resultados de la investigación que constituye esta tesis pueden resumirse en la forma siguiente:

RESULTADOS OBJETIVO 1: Revisión bibliográfica de las distintas intervenciones dirigidas a reducir el estrés

Aunque la vulgarización del término, la complejidad del estrés y la creciente importancia que le está dando nuestra sociedad, dificultan, en algunos casos, valorar científicamente las afirmaciones que se dan sobre el tema, se ha hecho una amplia revisión bibliográfica de los distintos procedimientos que se utilizan para reducir el estrés. En resumen:

1. Se han revisado los medicamentos más comúnmente utilizados, tanto los naturales como aquellos comercializados como psicofármacos, y su forma de actuación sobre el organismo.
2. Se han revisado las intervenciones no farmacológicas y las "recomendaciones" que se citan frecuentemente como estrategias para reducción del estrés intentando dar una explicación que pueda justificar sus efectos.
3. Entre las anteriores se ha dedicado especial atención a dos de ellas, el biofeedback y el mindfulness, que se han considerado como las intervenciones no invasivas más consistentes, mejor documentadas, bien aceptadas y comúnmente aplicadas en el ámbito psiquiátrico y psicológico que, además, se han seleccionado para la validación de la metodología puesta a punto en esta tesis.

Como resultado de la revisión realizada y con vistas a cubrir los siguientes objetivos, se han revisado e identificado las variaciones que pueden observarse en los parámetros fisiológicos del individuo debidas a situaciones de estrés e incluso las debidas a algunos trastornos mentales.

4. Se han revisado los mecanismos que se activan como reacción de estrés: el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo (SNA).
5. Se han revisado la relevancia de las señales electrofisiológicas (ECG, PPG, Respiración, EDA y temperatura cutánea) y los procedimientos de extracción de los diferentes parámetros fisiológicos. Según la bibliografía consultada, se seleccionaron del orden de 25 parámetros, entre los cuales cabe destacar los de HRV, que son utilizados sobre todo para investigar la actividad parasimpática, y los de EDA, como su componente tónica, fásica y el EDASymp, que reflejan la actividad simpática desencadenada por estímulos estresantes.

RESULTADOS OBJETIVO 2. Establecer una metodología de medida de la eficacia de intervenciones de reducción de estrés

Como primer paso para establecer la metodología a seguir para valorar la eficacia de las intervenciones de reducción de estrés, se han estudiado someramente las distintas formas reportadas y validadas de valoración del nivel de estrés. Son las siguientes:

6. Cuestionarios psicométricos. Aceptados como *gold standard*, los más utilizados en la práctica clínica.
7. Indicadores bioquímicos. Utilizados en experimentación animal
8. Modelos multiparamétricos. Aparecen recientemente como forma de valoración "usable" sistemáticamente, objetiva y que puede utilizarse de forma continuada.

Los procedimientos de medida mencionados en el párrafo anterior marcan el establecimiento de la metodología seguida sobre la base de medidas PRE y POST-intervención.

9. Se descarta la medida directa de los indicadores bioquímicos por su invasividad.

10. Se seleccionaron los distintos cuestionarios psicométricos a administrar en los estudios piloto experimentales que se utilizaron como referencia para la valoración. Son los siguientes: (a) Estudio 1: ante la falta de cuestionarios específicos de estrés crónico, se aplicaron el VASS, PSS, STAI, PCL-5, PHQ-9 para valorar estrés percibido y sintomatología de estrés postraumático, ansiedad y depresión; (b) Estudio 2: CHIP-CE y SCARED, para valorar la calidad de vida y síntomas de ansiedad. ADHD Rating Scale-IV y perfil de desregulación emocional de la CBCL fueron las escalas relacionadas a los síntomas TDAH.
11. Se han revisado los modelos multiparamétricos a utilizar. El modelo de estrés agudo, que toma como referencia las variaciones fisiológicas y bioquímicas y obtuvo buenos resultados para valorar la reactividad al estrés frente a un estresor moderado; así como el modelo de estrés crónico que, está validado en una población afectada por un factor estresante prolongado, y, a priori, parece el más adecuado para los objetivos de esta tesis.

RESULTADOS OBJETIVO 3 Y OBJETIVO 4: Seleccionar las poblaciones para validación de la metodología propuesta, diseñar y realizar los estudios piloto experimentales, analizar los datos y ajustar los modelos fisiológicos multiparamétricos para comprobar la validez del procedimiento propuesto

Con objeto de validar la metodología propuesta se han seleccionado dos poblaciones distintas y realizado ambos pilotos experimentales.

Para el **Estudio 1** se han seleccionado los 21 individuos con mayor afectación mental de una muestra de personal sanitario en primera línea de atención durante la pandemia, se han administrado cinco sesiones de biofeedback y se han realizado valoraciones PRE y POST de su nivel de estrés. Los resultados son los siguientes:

12. Los cuestionarios psicométricos mostraron una reducción significativa en todas las puntuaciones después de la intervención. El STAI-T mostró una ligera disminución, aunque no significativa, indicando que la tendencia a sentirse ansioso asociada al rasgo del individuo no se modifica con la intervención.
13. El modelo de estrés crónico (ESBSm), desarrollado inicialmente para valorar el estrés de cuidadores principales de enfermos crónicos, resultó ser un modelo adecuado para la medida del nivel de estrés de la población de sanitarios estudiada.
14. La intervención de biofeedback resultó ser más efectiva entre los individuos con mayor estrés y severidad de los síntomas pre-intervención.
15. La medición de las respuestas fisiológicas reveló que la intervención de biofeedback resulta en una disminución de la FR y un aumento de la SDNN, LF/HF, PLFn y la componente fásica de la EDA, que se puede interpretar como éxito en la intervención, alcanzando una mayor actividad parasimpática y reactividad adecuada frente al estresor. No se aprecian diferencias en RMSSD, en el PAT ni en la temperatura periférica basal pre-post.
16. El modelo de estrés agudo (ES3A) indicó que la intervención de biofeedback resulta en una reducción del nivel de estrés y de la reactividad frente al Estresor, aunque sin significación estadística.
17. Se observó una menor reactividad al estrés en la frecuencia cardiaca después de la intervención de biofeedback al igual que la SDNN y PLF. Los parámetros de HRV tienden a aumentar durante el Estresor y recuperarse de forma eficaz, igualando o acercándose a los valores basales.
18. Respecto a la EDA, su componente tónica se incrementa durante el Estresor y se recupera lentamente, con una tendencia algo más rápida tras la intervención. La componente fásica se incrementa tras la intervención, pero presenta un patrón similar PRE y POST-intervención.
19. El gradiente de la temperatura periférica también presentó menor reactividad tras la intervención, con una reducción menos expresiva frente al Estresor. De forma similar, el tiempo de llegada de pulso (PAT), aunque con el mismo comportamiento PRE y POST, demostró menor reactividad POST-intervención.

En el **Estudio 2** se valida el procedimiento de medida propuesto seleccionando para ello tres poblaciones diferenciadas: un grupo inicial de 69 niños recién diagnosticados de TDAH y sin medicación, que se dividió aleatoriamente en dos grupos. Al primero de ellos (Grupo T, 32 niños) se le aplicó la terapia habitual consistente en refuerzo de clases, reeducación psicopedagógica, etc. El segundo grupo (Grupo M, 37 niños) recibió una intervención basada en mindfulness. El tercer grupo (Grupo C) es un grupo de control compuesto por 29 niños sin diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo. Los resultados son los siguientes:

20. Se ha elaborado un modelo predictivo, TDAHmod, basado en parámetros fisiológicos que ha demostrado tener una muy buena capacidad de discriminación: área bajo la curva: 0.947; sensibilidad: 85.7%; especificidad: 88.9% con una precisión de 91% y una exactitud de 85%.
21. De las valoraciones obtenidas del TDAHmod se infiere que la intervención basada en mindfulness mejora discretamente los síntomas TDAH, mientras que el tratamiento habitual en media empeora los síntomas.
22. Se ha demostrado que las intervenciones son efectivas para los niños con presentación inatenta y al contrario para la presentación combinada o hiperactiva-impulsiva.
23. Las medidas realizadas a partir de los instrumentos *gold standard* utilizados en la práctica clínica corroboran y por tanto validan los resultados expresados en los párrafos anteriores y el modelo predictivo elaborado. La intervención mindfulness mejora significativamente la impresión clínica, el funcionamiento global, la calidad de vida y la desregulación emocional, así como la intensidad de los síntomas de trastorno mientras que el tratamiento habitual es significativo únicamente en la mejora de intensidad de los síntomas.
24. Se han observado niveles de ansiedad semejantes en los tres grupos en el estado inicial, y, por otro lado, una menor calidad de vida de los niños con TDAH respecto a los controles, que ha persistido tras la intervención.

RESULTADOS OBJETIVO 5: Evaluar la fiabilidad de los registros de un dispositivo wearable para reproducir el procedimiento propuesto

Se investigó la correlación de las medidas realizadas simultáneamente con un dispositivo wearable y un dispositivo de grado médico sofisticado. Los resultados indican que:

25. Las estimaciones de frecuencia cardiaca del wearable muestran una alta correlación con el dispositivo de referencia, aunque su falta de precisión pueda dificultar la obtención de parámetros de variabilidad en el contexto de vida real.
26. En cambio, los valores de EDA y temperatura no son directamente comparables con los obtenidos mediante los dispositivos sofisticados, lo que es debido a que los sensores registran las señales en diferentes sitios del cuerpo, y tienen capacidad de detección de cambios fisiológicos distintas.
27. Como se infiere de los anteriores, el dispositivo Empatica E4 presenta limitaciones en la precisión de sus registros y no es viable para reproducir directamente los modelos multiparamétricos utilizados en esta tesis para valorar la eficacia de las intervenciones.
28. Se sugiere el diseño de un nuevo modelo utilizando los registros y los correspondientes parámetros obtenidos de la Empatica E4, o de otro dispositivo similar, que sea compatible con la sensibilidad de sus sensores y con sus especificaciones técnicas.

13. CONCLUSIONES

La conclusión principal de la investigación desarrollada en esta tesis es la confirmación de las hipótesis consideradas inicialmente. Los pilotos experimentales llevados a cabo han demostrado que efectivamente:

1. Es posible determinar el nivel de estrés de forma objetiva, fiable y reproducible a partir de modelos basados en parámetros fisiológicos.
2. Intervenciones no farmacológicas como el biofeedback y el mindfulness disminuyen el nivel de estrés y síntomas de trastornos de salud mental valorándolo mediante los instrumentos considerados *gold standard*.
3. La investigación desarrollada demuestra que, de forma equivalente, esta variación puede medirse a través de modelos compuestos por parámetros fisiológicos.
4. La eficacia de una intervención para un individuo puede determinarse fácilmente, de forma objetiva y no invasiva, utilizando los modelos multiparamétricos mencionados anteriormente, lo que promueve la posibilidad de intervenciones cada vez más personalizadas a cada individuo en particular y su aplicabilidad en la práctica clínica.
5. El dispositivo wearable presenta limitaciones en la precisión de sus registros, no siendo adecuado para reproducir los modelos utilizados, aunque a partir de sus datos posiblemente se pueda diseñar un nuevo modelo de similar robustez.

14. INVESTIGACIÓN FUTURA

Los avances tecnológicos en micro-nano tecnologías permiten la fabricación masiva de dispositivos cada vez más pequeños y fiables capaces de tomar datos fisiológicos continuos de casi cualquier magnitud de interés, registrarlos, procesarlos y transmitirlos con bajo coste y bajo consumo, de forma cada vez más transparente al usuario. Con ello, el diagnóstico y en especial el seguimiento serán frecuentemente remotos.

Por su parte, como hemos ido viendo a lo largo de esta tesis, los trastornos mentales y sus síntomas podrán cada vez más diagnosticarse y cuantificarse a partir de parámetros fisiológicos. De igual manera también se podrá evaluar objetivamente el bienestar mental, lo que puede ser menos estigmatizante y dar la vuelta al abordaje actual de patología y tratamiento con miras a mejorar la calidad de vida y prevención. Progresivamente la información cognitiva, emocional y somática se podrá incorporar con la fisiológica para construir nuevas herramientas electrónicas que permitan mejores diagnósticos de forma objetiva y rápida.

El procedimiento propuesto ha resultado útil en las poblaciones objeto de estudio y creemos que puede ser reproducido en estudios más amplios y en otros contextos para verificar su aplicabilidad y capacidad de generalización. La valoración aplicada de forma personalizada, identificando pequeños cambios en el estado emocional del individuo durante el seguimiento ayuda a identificar el tratamiento más adecuado para cada caso, contribuyendo en aspectos de lo que se conoce como medicina de precisión.

Cerrando este círculo virtuoso de innovación, de nuevo, la micro y nanoelectrónica y los avances en telecomunicaciones, están permitiendo almacenar remotamente grandes cantidades de datos que, tratados con potentes algoritmos de inteligencia artificial constituirán nuevo conocimiento y pondrán de manifiesto nuevos patrones de comportamiento que, a su vez, podrán ser consultados remotamente brindando apoyo de alto nivel a los profesionales de la salud.

Esta tesis ha pretendido abrir una ventana y dar algunos pasos en esta dirección utilizando nuevos dispositivos y algoritmos para extraer fácilmente información de las señales electrofisiológicas. Entre el marasmo de datos de todo tipo, se han buscado patrones con los que elaborar modelos predictivos

que permiten cuantificar e incorporar información del estado mental al mismo nivel que la fisiológica siendo conscientes que esta vía acaba de empezar.

En la parte experimental de esta tesis se ha utilizado un dispositivo wearable cómodo en formato de pulsera y con un coste asequible. Si el trabajo se iniciara a día de hoy, probablemente se pensaría en otro formato más discreto como un anillo o, dentro de un tiempo, en un parche impreso con estas funcionalidades para obtener los parámetros que se han demostrado de interés a lo largo de esta tesis. Ya se trabaja en esta dirección con la voz como fuente de información de la frecuencia respiratoria, de la frecuencia cardíaca y también el estado emocional. Recientemente, hay un cuerpo de investigación dedicado a determinación de biomarcadores para una mejor caracterización de los llamados endofenotipos, que son las características internas de un individuo que se pueden observar indirectamente a través de parámetros fisiológicos y de comportamiento, por ejemplo [248]. En este sentido, los wearables, juntamente con los smartphones, representan una herramienta potente para esta investigación, siendo capaces de proporcionar tanto datos fisiológicos, como de actividad y análisis de voz [248].

Sin ir más allá, estamos empezando a intuir el potencial que representan los más de 100 millones de relojes inteligentes que se venden al año, equipados con sensores avanzados que generan grandes cantidades de datos, junto con avances en algoritmos e inteligencia artificial, tiene el potencial de cambiar el paradigma de la atención médica. Estos dispositivos ofrecerán, en un futuro no muy lejano, un seguimiento fiable y continuo, y una evaluación objetiva de numerosos parámetros fisiológicos e indicadores de estado emocional.

CONCLUSIONS

The main conclusion of the research developed in this thesis is the confirmation of the hypotheses initially considered. The experimental pilots carried out have shown that indeed:

1. It is possible to determine the level of stress in an objective, reliable and reproducible way through models based on physiological parameters.
2. Non-pharmacological interventions such as biofeedback and mindfulness reduce the level of stress and symptoms of mental health disorders, as assessed by the considered gold standard instruments.
3. The developed research shows that, equivalently, this variation can be measured through models composed of physiological parameters.
4. The effectiveness of an intervention for an individual can be easily determined, objectively and non-invasively, using the multiparametric models previously mentioned, which promotes the possibility of increasingly adjusted interventions for each individual and their applicability in clinical practice.
5. The wearable device presents limitations in the accuracy of its measurements, rendering it unsuitable for reproducing the models applied, although a new model of similar robustness can possibly be designed from its data.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Mental Health Atlas 2020.*; 2021.
2. Sterling P, Eyer J. Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology. In: *Handbook of Life Stress, Cognition and Health.* ; 1988:629-639.
3. McEwen BS, Stellar E. Stress and the Individual. *Arch Intern Med.* 1993;153(18):2093. doi:10.1001/archinte.1993.00410180039004
4. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008;583(2-3):174-185. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.071
5. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896(1):30-47. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x
6. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: The caregiver health effects study. *J Am Med Assoc.* 1999;282(23):2215-2219. doi:10.1001/jama.282.23.2215
7. Mazure CM. Life stressors as risk factors in depression. *Clin Psychol Sci Pract.* 1998;5(3):291-313. doi:10.1111/j.1468-2850.1998.tb00151.x
8. Danese A, Baldwin JR. Hidden Wounds? Inflammatory Links Between Childhood Trauma and Psychopathology. *Annu Rev Psychol.* 2017;68(1):517-544. doi:10.1146/annurev-psych-010416-044208
9. Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement.* D Appleton & Company; 1915. doi:10.1037/10013-000
10. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature.* 1936;138(3479):32-32. doi:10.1038/138032a0
11. Selye H. STRESS AND THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME. *BMJ.* 1950;2(4667):1383-1392. doi:10.1136/bmj.2.4672.215-b
12. Selye H. The Evolution Concept of the Stress. *Am Sci.* 1973;61(6):692-699.
13. Lazarus RS. *Psychological Stress and the Coping Process.*; 1966. doi:10.2307/1420698
14. Lazarus RS, Folkman S. Cognitive Theories of Stress and the Issue of Circularity. In: *Dynamics of Stress.* Springer US; 1986:63-80. doi:10.1007/978-1-4684-5122-1_4
15. Folkman S. Personal control and stress and coping processes: A theoretical analysis. *J Pers Soc Psychol.* 1984;46(4):839-852. doi:10.1037/0022-3514.46.4.839
16. Nicolaidis NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1318(1):71-80. doi:10.1111/nyas.12464
17. Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian clocks, stress, and immunity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7(MAY):191305. doi:10.3389/FENDO.2016.00037/BIBTEX
18. Qiu Y, Fan Z, Zhong M, et al. Brain activation elicited by acute stress: An ALE meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:706-724. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.11.020
19. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78. doi:10.5688/aj710478

20. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. In: *Comprehensive Physiology*. Vol 6. Wiley; 2016:1239-1278. doi:10.1002/cphy.c150037
21. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas*. 2017;38(5):R89-R118. doi:10.1088/1361-6579/aa6782
22. Amthor FR. Autonomic Nervous System: Sympathetic, Parasympathetic, & Enteric. In: *Essentials of Modern Neuroscience*. McGraw Hill; 2020.
23. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-284. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816
24. Aguiló Mir S, García Pagès E, López Barbeito B, Ribeiro TC, Garzón-Rey JM, Aguiló Llobet J. Design and validation of an electrophysiological based tool to assess chronic stress. Case study: burnout syndrome in caregivers. *Stress*. 2021;24(4):384-393. doi:10.1080/10253890.2020.1807512
25. Pinguat M, Sörensen S. Correlates of physical health of informal caregivers: A meta-analysis. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2007;62(2):126-137. doi:10.1093/geronb/62.2.P126
26. World Health Organization. *Mental Health: New Understanding, New Hope.*; 2001.
27. Rodrigues S, Kaiseler M, Queirós C. Psychophysiological Assessment of Stress Under Ecological Settings. *Eur Psychol*. 2015;20(3):204-226. doi:10.1027/1016-9040/a000222
28. Ahmed T, Qassem M, Kyriacou PA. Physiological monitoring of stress and major depression: A review of the current monitoring techniques and considerations for the future. *Biomed Signal Process Control*. 2022;75:103591. doi:10.1016/j.bspc.2022.103591
29. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-396.
30. Lesage FX, Berjot S, Deschamps F. Clinical stress assessment using a visual analogue scale. *Occup Med (Chic Ill)*. 2012;62(8):600-605. doi:10.1093/occmed/kqs140
31. Noushad S, Ahmed S, Ansari B, Mustafa UH, Saleem Y, Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(5):46-59.
32. Ahmed T, Qassem M, Kyriacou PA. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress*. 2023;26(1):29-42. doi:10.1080/10253890.2022.2164187
33. Estrada-Y-Martin RM, Orlander PR. Salivary cortisol can replace free serum cortisol measurements in patients with septic shock. *Chest*. 2011;140(5):1216-1222. doi:10.1378/chest.11-0448
34. Iqbal T, Elahi A, Wijns W, Shahzad A. Cortisol detection methods for stress monitoring in connected health. *Heal Sci Rev*. 2023;6:100079. doi:10.1016/j.hsr.2023.100079
35. Stalder T, Kirschbaum C. Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions. *Brain Behav Immun*. 2012;26(7):1019-1029. doi:10.1016/j.bbi.2012.02.002
36. Romero ML, Butler LK. Endocrinology of Stress. *Int J Comp Psychol*. 2007;20(2). doi:10.46867/IJCP.2007.20.02.15
37. Urwyler SA, Schuetz P, Sailer C, Christ-Crain M. Copeptin as a stress marker prior and after a written examination-the CoEXAM study. *Stress*. 2015;18(1):134-137. doi:10.3109/10253890.2014.993966

38. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes*. 2000;24(S2):S50-S55. doi:10.1038/sj.ijo.0801278
39. Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:94-124. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.005
40. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):235-245. doi:10.30773/pi.2017.08.17
41. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors*. 2021;21(12):3998. doi:10.3390/s21123998
42. Arakaki X, Arechavala RJ, Choy EH, et al. The connection between heart rate variability (HRV), neurological health, and cognition: A literature review. *Front Neurosci*. 2023;17(March):1-10. doi:10.3389/fnins.2023.1055445
43. Burlacu A, Brinza C, Popa IV, Covic A, Floria M. Influencing cardiovascular outcomes through heart rate variability modulation: A systematic review. *Diagnostics*. 2021;11(12). doi:10.3390/DIAGNOSTICS11122198/S1
44. Forte G, Favieri F, Casagrande M. Heart rate variability and cognitive function: A systematic review. *Front Neurosci*. 2019;13(JUL). doi:10.3389/fnins.2019.00710
45. Peschel SKV, Feeling NR, Vögele C, Kaess M, Thayer JF, Koenig J. A systematic review on heart rate variability in Bulimia Nervosa. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;63:78-97. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.01.012
46. Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: A review of the literature. *Eur Eat Disord Rev*. 2011;19(2):87-99. doi:10.1002/erv.1081
47. Holzman JB, Bridgett DJ. Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:233-255. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.032
48. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: A review. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(12):1031-1051. doi:10.1007/s11517-006-0119-0
49. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal*. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
50. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013;4 FEB. doi:10.3389/fphys.2013.00026
51. Hernando A, Lázaro J, Gil E, et al. Inclusion of Respiratory Frequency Information in Heart Rate Variability Analysis for Stress Assessment. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2016;20(4):1016-1025. doi:10.1109/JBHI.2016.2553578
52. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019;38(1):1-8. doi:10.1186/s40101-019-0193-2
53. Marek M, John C, Thomas B, et al. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354-381.
54. Finnegan E, Davidson S, Harford M, et al. Pulse arrival time as a surrogate of blood pressure. *Sci Rep*. 2021;11(1):22767. doi:10.1038/s41598-021-01358-4

55. Castro Ribeiro T, Sobregrau Sangrà P, García Pagès E, et al. Assessing Effectiveness of Heart Rate Variability Biofeedback to Mitigate Mental Health Symptoms: a pilot study. *Front Physiol.* 2023;14:737. doi:10.3389/FPHYS.2023.1147260
56. Leyro TM, Versella M V., Yang MJ, Brinkman HR, Hoyt DL, Lehrer P. Respiratory therapy for the treatment of anxiety: Meta-analytic review and regression. *Clin Psychol Rev.* 2021;84:101980. doi:10.1016/j.cpr.2021.101980
57. Tipton MJ, Harper A, Paton JFR, Costello JT. The human ventilatory response to stress: rate or depth? *J Physiol.* 2017;595(17):5729-5752. doi:10.1113/JP274596
58. Lázaro J, Alcaine A, Romero D, et al. Electrocardiogram Derived Respiratory Rate from QRS Slopes and R-Wave Angle. *Ann Biomed Eng.* 2014;42(10):2072-2083. doi:10.1007/s10439-014-1073-x
59. Ghiasi S, Greco A, Barbieri R, Scilingo EP, Valenza G. Assessing Autonomic Function from Electrodermal Activity and Heart Rate Variability During Cold-Pressor Test and Emotional Challenge. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-13. doi:10.1038/s41598-020-62225-2
60. Greco A, Valenza G, Lazaro J, et al. Acute stress state classification based on electrodermal activity modeling. *IEEE Trans Affect Comput.* Published online 2021:1-1. doi:10.1109/TAFFC.2021.3055294
61. Nardelli M, Greco A, Sebastiani L, Scilingo EP. ComEDA: A new tool for stress assessment based on electrodermal activity. *Comput Biol Med.* 2022;150:106144. doi:10.1016/j.compbiomed.2022.106144
62. Gioia F, Luis Callara A, Bruderer T, et al. Potential physiological stress biomarkers in human sweat. In: *2022 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*. IEEE; 2022:01-06. doi:10.1109/MeMeA54994.2022.9856534
63. Vinkers CH, Penning R, Hellhammer J, et al. The effect of stress on core and peripheral body temperature in humans. *Stress.* 2013;16(5):520-530. doi:10.3109/10253890.2013.807243
64. Pisanski K, Kobylarek A, Jakubowska L, et al. Multimodal stress detection: Testing for covariation in vocal, hormonal and physiological responses to Trier Social Stress Test. *Horm Behav.* 2018;106:52-61. doi:10.1016/j.yhbeh.2018.08.014
65. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal Body Temperature: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):1-7. doi:10.1093/ofid/ofz032
66. Shiloh R, Weizman A, Stryjer R, Kahan N, Waitman DA. Altered thermoregulation in ambulatory schizophrenia patients: A naturalistic study. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):163-170. doi:10.1080/15622970701413833
67. Han L, Zhang Q, Chen X, Zhan Q, Yang T, Zhao Z. Detecting work-related stress with a wearable device. *Comput Ind.* 2017;90:42-49. doi:10.1016/j.compind.2017.05.004
68. Garzón-Rey JM. *Psychosomatic Approach to Stress Measurement*. Universitat Autònoma de Barcelona; 2017. Accessed September 17, 2020. <https://hdl.handle.net/10803/458661>
69. Shatte ABR, Hutchinson DM, Teague SJ. Machine learning in mental health: a scoping review of methods and applications. *Psychol Med.* 2019;49(09):1426-1448. doi:10.1017/S0033291719000151
70. Smets E, Casale P, Großekathöfer U, et al. Comparison of Machine Learning Techniques for Psychophysiological Stress Detection. In: *Pervasive Computing Paradigms for Mental Health*. Vol 604. ; 2016:13-22. doi:10.1007/978-3-319-32270-4_2
71. Mozos OM, Sandulescu V, Andrews S, et al. Stress detection using wearable physiological

- and sociometric sensors. *Int J Neural Syst.* 2017;27(2). doi:10.1142/S0129065716500416
72. Klimek A, Mannheim I, Schouten G, Wouters EJM, Peeters MWH. Wearables measuring electrodermal activity to assess perceived stress in care: a scoping review. *Acta Neuropsychiatr.* Published online March 24, 2023:1-11. doi:10.1017/neu.2023.19
 73. Campanella S, Altaieb A, Belli A, Pierleoni P, Palma L. A Method for Stress Detection Using Empatica E4 Bracelet and Machine-Learning Techniques. *Sensors.* 2023;23(7):3565. doi:10.3390/s23073565
 74. Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis. Agbor G, ed. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257843. doi:10.1371/journal.pone.0257843
 75. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(37):e17186. doi:10.1097/MD.00000000000017186
 76. Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA, et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phyther Res.* 2019;33(6):1604-1615. doi:10.1002/ptr.6349
 77. Cuttler C, Spradlin A, McLaughlin RJ. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *J Affect Disord.* 2018;235:198-205. doi:10.1016/J.JAD.2018.04.054
 78. Mao JJ, Xie SX, Zee J, et al. Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2015;22(3):394-399. doi:10.1016/j.phymed.2015.01.010
 79. Núñez-Villaveirán T, Sánchez M, Millán P, García-de-Lorenzo A. Revisión sistemática del efecto del propranolol sobre el hipermetabolismo del quemado. *Med Intensiva.* 2015;39(2):101-113. doi:10.1016/j.medin.2014.08.002
 80. Kamiya J. Autoregulation of the EEG Alpha Rhythm: A Program for the Study of Consciousness. In: *Mind/Body Integration.* Springer US; 1979:289-297. doi:10.1007/978-1-4613-2898-8_25
 81. Miller NE. Learning of visceral and glandular responses. *Science (80-).* 1969;163(3866):434-445. doi:10.1126/science.163.3866.434
 82. Basmajian J V., De Luca CJ. *Muscles Alive: Their Functions Revealed by Electromyography.* [5th ed.]. Williams & Wilkins; 1985.
 83. Wiener N. *Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine.* 2nd edition. M.I.T. Press; 1961. doi:10.7551/mitpress/11810.001.0001
 84. Sattar F, Valdiya P. Review Article: Biofeedback in medical practice. *Med J Armed Forces India.* 1999;55(1):51-54. doi:10.1016/s0377-1237(17)30315-5
 85. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: A comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2008;33(3):125-140. doi:10.1007/s10484-008-9060-3
 86. Jokubauskas L, Baltrušaitytė A. Efficacy of biofeedback therapy on sleep bruxism: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2018;45(6):485-495. doi:10.1111/joor.12628
 87. Yucha C, Gilbert C. *Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback.*

- Association of Applied Psychophysiology and Biofeedback; 2004. doi:10.1002/9781119284673.app3
88. Melnikov MY. The Current Evidence Levels for Biofeedback and Neurofeedback Interventions in Treating Depression: A Narrative Review. Xu L, ed. *Neural Plast.* 2021;2021:1-31. doi:10.1155/2021/8878857
 89. Arns M, Clark CR, Trullinger M, DeBeus R, Mack M, Aniftos M. Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) in Children: Rating the Evidence and Proposed Guidelines. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2020;45(2):39-48. doi:10.1007/s10484-020-09455-2
 90. Moriyama TS, Polanczyk G, Caye A, Banaschewski T, Brandeis D, Rohde LA. Evidence-Based Information on the Clinical Use of Neurofeedback for ADHD. *Neurotherapeutics.* 2012;9(3):588-598. doi:10.1007/s13311-012-0136-7
 91. Nagai Y, Jones CI, Sen A. Galvanic Skin Response (GSR)/Electrodermal/Skin Conductance Biofeedback on Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00377
 92. Goessl VC, Curtiss JE, Hofmann SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: A meta-analysis. *Psychol Med.* 2017;47(15):2578-2586. doi:10.1017/S0033291717001003
 93. Schumann A, de la Cruz F, Köhler S, Brotte L, Bär KJ. The Influence of Heart Rate Variability Biofeedback on Cardiac Regulation and Functional Brain Connectivity. *Front Neurosci.* 2021;15:775. doi:10.3389/fnins.2021.691988
 94. Costa Vital JE, de Moraes Nunes A, Souza de Albuquerque Cacique New York B, et al. Biofeedback therapeutic effects on blood pressure levels in hypertensive individuals: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2021;44:101420. doi:10.1016/j.ctcp.2021.101420
 95. Daniels J, Pauling JD, Eccleston C. Behaviour change interventions for the management of Raynaud's phenomenon: a systematic literature review. *BMJ Open.* 2018;8(12):e024528. doi:10.1136/bmjopen-2018-024528
 96. Karavidas MK, Tsai PS, Yucha C, McGrady A, Lehrer PM. Thermal biofeedback for primary Raynaud's phenomenon: a review of the literature. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2006;31(3):203-216. doi:10.1007/s10484-006-9018-2
 97. Nicholson RA, Buse DC, Andrasik F, Lipton RB. Nonpharmacologic treatments for migraine and tension-type headache: How to choose and when to use. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(1):28-40. doi:10.1007/s11940-010-0102-9
 98. Forest G, De Koninck J, Lushington, van den Heuvel. Temperature biofeedback and sleep: limited findings and methodological challenges. *ChronoPhysiology Ther.* 2012;2:59. doi:10.2147/cpt.s33147
 99. Ritz T, Dahme B, Roth WT. Behavioral interventions in asthma: Biofeedback techniques. *J Psychosom Res.* 2004;56(6):711-720. doi:10.1016/S0022-3999(03)00131-4
 100. Chen YJ, Huang LH, Perng WC. Biofeedback for improving the effectiveness of pulmonary rehabilitation exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Rehabilitation and Chronic Care.* Vol 46. European Respiratory Society; 2015:PA542. doi:10.1183/13993003.congress-2015.pa542
 101. Ostacher MJ, Fischer E, Bowen ER, Lyu J, Robbins DJ, Suppes T. Investigation of a Capnometry Guided Respiratory Intervention in the Treatment of Posttraumatic Stress

- Disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2021;46(4):367-376. doi:10.1007/s10484-021-09521-3
102. Moss D, Shaffer F. The Application of Heart Rate Variability Biofeedback to Medical and Mental Health Disorders. *Biofeedback*. 2017;45(1):2-8. doi:10.5298/1081-5937-45.1.03
 103. Yu B, Funk M, Hu J, Wang Q, Feijs L. Biofeedback for everyday stress management: A systematic review. *Front ICT*. 2018;5(SEP):23. doi:10.3389/fict.2018.00023
 104. Kennedy L, Parker SH. Biofeedback as a stress management tool: a systematic review. *Cogn Technol Work*. 2019;21(2):161-190. doi:10.1007/s10111-018-0487-x
 105. Schuman DL, Killian MO. Pilot Study of a Single Session Heart Rate Variability Biofeedback Intervention on Veterans' Posttraumatic Stress Symptoms. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2019;44(1):9-20. doi:10.1007/s10484-018-9415-3
 106. Lin IM, Fan SY, Yen CF, et al. Heart rate variability biofeedback increased autonomic activation and improved symptoms of depression and insomnia among patients with major depression disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(2):222-232. doi:10.9758/cpn.2019.17.2.222
 107. Pizzoli SFM, Marzorati C, Gatti D, Monzani D, Mazzocco K, Pravettoni G. A meta-analysis on heart rate variability biofeedback and depressive symptoms. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-10. doi:10.1038/s41598-021-86149-7
 108. Tinello D, Kliegel M, Zuber S. Does Heart Rate Variability Biofeedback Enhance Executive Functions Across the Lifespan? A Systematic Review. *J Cogn Enhanc*. 2022;6(1):126-142. doi:10.1007/s41465-021-00218-3
 109. Yasuma F, Hayano JI. Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm? *Chest*. 2004;125(2):683-690. doi:10.1378/chest.125.2.683
 110. Lehrer P. How Does Heart Rate Variability Biofeedback Work? Resonance, the Baroreflex, and Other Mechanisms. *Biofeedback*. 2013;41(1):26-31. doi:10.5298/1081-5937-41.1.02
 111. Siegel DJ. Mindful awareness, mindsight, and neural integration. *Humanist Psychol*. 2009;37(2):137-158. doi:10.1080/08873260902892220
 112. Martín Asuero A, García de la Banda G, Benito Oliver E. Reducción de estrés mediante atención plena: la técnica MBSR en la formación de profesionales de la salud. *Análisis y Modif Conduct*. 2005;31(139). doi:10.33776/amc.v31i139.2149
 113. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003;10(2):144-156. doi:10.1093/clipsy/bpg016
 114. Segal Z V., Teasdale JD, Williams JMG. *Mindfulness Based Cognitive Therapy for Depression*. The Guilford Press; 2013.
 115. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*. 1982;4(1):33-47. doi:10.1016/0163-8343(82)90026-3
 116. Teasdale JD, Segal Z V., Williams JMG, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(4):615-623. doi:10.1037/0022-006X.68.4.615
 117. Kenny MA, Williams JMG. Treatment-resistant depressed patients show a good response to Mindfulness-based Cognitive Therapy. *Behav Res Ther*. 2007;45(3):617-625. doi:10.1016/j.brat.2006.04.008

118. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: A review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2009;15(5):593-600. doi:10.1089/acm.2008.0495
119. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2015;78(6):519-528. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.03.009
120. Zylowska L, Ackerman DL, Yang MH, et al. Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: A feasibility study. *J Atten Disord.* 2008;11(6):737-746. doi:10.1177/1087054707308502
121. Lee YC, Chen CR, Lin KC. Effects of Mindfulness-Based Interventions in Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(22). doi:10.3390/ijerph192215198
122. Evans S, Ling M, Hill B, Rinehart N, Austin D, Sciberras E. Systematic review of meditation-based interventions for children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(1):9-27. doi:10.1007/s00787-017-1008-9
123. Cairncross M, Miller CJ. The Effectiveness of Mindfulness-Based Therapies for ADHD: A Meta-Analytic Review. *J Atten Disord.* 2016;24(5):627-643. doi:10.1177/1087054715625301
124. Hervás G, Cebolla A, Soler J. Intervenciones psicológicas basadas en mindfulness y sus beneficios: estado actual de la cuestión. *Clínica y Salud.* 2016;27(3):115-124. doi:10.1016/j.clysa.2016.09.002
125. Hofmann SG, Gómez AF. Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(4):739-749. doi:10.1016/j.psc.2017.08.008
126. Perich T, Mitchell PB. Psychological interventions for young people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2019;252:84-91. doi:10.1016/j.jad.2019.04.058
127. Rodrigues MF, Nardi AE, Levitan M. Mindfulness in mood and anxiety disorders: a review of the literature. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(3):207-215. doi:10.1590/2237-6089-2016-0051
128. Warren JM, Smith N, Ashwell M. A structured literature review on the role of mindfulness, mindful eating and intuitive eating in changing eating behaviours: effectiveness and associated potential mechanisms. *Nutr Res Rev.* 2017;30(2):272-283. doi:10.1017/S0954422417000154
129. Sancho M, De Gracia M, Rodríguez RC, et al. Mindfulness-Based Interventions for the Treatment of Substance and Behavioral Addictions: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2018;9(MAR):29. doi:10.3389/fpsy.2018.00095
130. Louise S, Fitzpatrick M, Strauss C, Rossell SL, Thomas N. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: Our current understanding and a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;192:57-63. doi:10.1016/j.schres.2017.05.023
131. van de Weijer-Bergsma E, Formsma AR, de Bruin EI, Bögels SM. The Effectiveness of Mindfulness Training on Behavioral Problems and Attentional Functioning in Adolescents with ADHD. *J Child Fam Stud.* 2012;21(5):775-787. doi:10.1007/s10826-011-9531-7
132. Bögels SM, de Bruin EI, van der Oord S. Mindfulness-based interventions in child and adolescent psychopathology. In: *Cognitive Behaviour Therapy for Children and Families.*

- Cambridge University Press; 2013:371-384. doi:10.1017/CBO9781139344456.032
133. Singh NN, Lancioni GE, Karazsia BT, Myers RE, Hwang YS, Anālayo B. Effects of Mindfulness-Based Positive Behavior Support (MBPBS) Training Are Equally Beneficial for Mothers and Their Children With Autism Spectrum Disorder or With Intellectual Disabilities. *Front Psychol.* 2019;10(MAR). doi:10.3389/fpsyg.2019.00385
 134. Malboeuf-Hurtubise C, Lacourse E, Taylor G, Joussemet M, Ben Amor L. A Mindfulness-Based Intervention Pilot Feasibility Study for Elementary School Students With Severe Learning Difficulties: Effects on Internalized and Externalized Symptoms From an Emotional Regulation Perspective. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(3):473-481. doi:10.1177/2156587216683886
 135. Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(4):213-225. doi:10.1038/nrn3916
 136. Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;43:48-73. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.03.016
 137. Beissner F, Meissner K, Bär KJ, Napadow V. The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *J Neurosci.* 2013;33(25):10503-10511. doi:10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013
 138. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2018;59:52-60. doi:10.1016/j.cpr.2017.10.011
 139. Jerath R, Barnes VA, Dillard-Wright D, Jerath S, Markwalter B. Dynamic change of awareness during mind-body techniques: Neural and physiological correlates. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:131. doi:10.3389/fnhum.2012.00131
 140. Cysarz D, Büssing A. Cardiorespiratory synchronization during Zen meditation. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95(1):88-95. doi:10.1007/s00421-005-1379-3
 141. Tang YY, Ma Y, Fan Y, et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(22):8865-8870. doi:10.1073/pnas.0904031106
 142. Tung YH, Hsieh JC. The Impacts of Mindfulness on Heart Rate Variability: A Brief Review. *Int J Pharma Med Biol Sci.* 2019;8(4):132-137. doi:10.18178/ijpmb.8.4.132-137
 143. Kirk U, Axelsen JL. Heart rate variability is enhanced during mindfulness practice: A randomized controlled trial involving a 10-day onlinebased mindfulness intervention. *PLoS One.* 2020;15(12 December):1-23. doi:10.1371/journal.pone.0243488
 144. Otten S, Schötz E, Wittmann M, Kohls N, Schmidt S, Meissner K. Psychophysiology of duration estimation in experienced mindfulness meditators and matched controls. *Front Psychol.* 2015;6:147769. doi:10.3389/fpsyg.2015.01215
 145. Sperduti M, Martinelli P, Piolino P. A neurocognitive model of meditation based on activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Conscious Cogn.* 2012;21(1):269-276. doi:10.1016/j.concog.2011.09.019
 146. García Campayo J, Demarzo M. *¿Qué Sabemos Del Mindfulness?* Kairos; 2018.
 147. Santorelli SF. *Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): Standards of Practice.*; 2014.
 148. van der Oord S, Bögels SM, Peijnenburg D. The Effectiveness of Mindfulness Training for Children with ADHD and Mindful Parenting for their Parents. *J Child Fam Stud.*

- 2012;21(1):139-147. doi:10.1007/s10826-011-9457-0
149. Arza Valdés A. *Measurement of Acute Psychological Stress*. 2017.
 150. García Pagès E, Arza Valdes A, Puig C, et al. Psychosomatic response to acute emotional stress in healthy students. *Front Physiol*. 2023;13:2605. doi:10.3389/FPHYS.2022.960118
 151. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol*. 2017;8(FEB):213. doi:10.3389/fpsyg.2017.00213
 152. Bolea J, Almeida R, Laguna P, Sornmo L, Martinez JP. BioSigBrowser, biosignal processing interface. In: *2009 9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*. IEEE; 2009:1-4. doi:10.1109/ITAB.2009.5394301
 153. Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2004;51(4):570-581. doi:10.1109/TBME.2003.821031
 154. Mateo J, Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003;50(3):334-343. doi:10.1109/TBME.2003.808831
 155. Gil E, Mendez M, Vergara JM, Cerutti S, Bianchi AM, Laguna P. Discrimination of Sleep-Apnea-Related Decreases in the Amplitude Fluctuations of PPG Signal in Children by HRV Analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2009;56(4):1005-1014. doi:10.1109/TBME.2008.2009340
 156. Lazaro J, Gil E, Vergara JM, Laguna P. Pulse Rate Variability Analysis for Discrimination of Sleep-Apnea-Related Decreases in the Amplitude Fluctuations of Pulse Photoplethysmographic Signal in Children. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2014;18(1):240-246. doi:10.1109/JBHI.2013.2267096
 157. Greco A, Valenza G, Lanata A, Scilingo EP, Citi L. CvxEDA: A convex optimization approach to electrodermal activity processing. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016;63(4):797-804. doi:10.1109/TBME.2015.2474131
 158. Posada-Quintero HF, Florian JP, Orjuela-Cañón AD, Aljama-Corrales T, Charleston-Villalobos S, Chon KH. Power Spectral Density Analysis of Electrodermal Activity for Sympathetic Function Assessment. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(10):3124-3135. doi:10.1007/s10439-016-1606-6
 159. Aristizabal JP, Navegantes R, Melo E, Pereira A. Use of Heart Rate Variability Biofeedback to Reduce the Psychological Burden of Frontline Healthcare Professionals Against COVID-19. *Front Psychol*. 2020;11:572191. doi:10.3389/fpsyg.2020.572191
 160. Giorgi G, Lecca LI, Alessio F, et al. COVID-19-related mental health effects in the workplace: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):1-22. doi:10.3390/ijerph17217857
 161. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:901-907. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.026
 162. Sangrà PS, Ribeiro TC, Esteban-Sepúlveda S, et al. Mental health assessment of Spanish frontline healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic. *Med Clínica (English Ed)*. 2022;159(6):268-277. doi:10.1016/j.medcle.2021.11.010

163. Badiella L, Marino AP. *Cálculo Del Tamaño Muestral (TM) Con El Programa Ene 2.0: Manual Del Programa, Documentación y Ejemplos*. [Ene-CTM]; 2005.
164. American Psychiatric Association. *DSM-5-TR Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales*. Médica Panamericana; 2018.
165. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol*. 2006;9(1):86-93. doi:10.1017/S1138741600006004
166. Spielberger C, Gorsuch RL, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press; 1983.
167. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress*. 2015;28(6):489-498. doi:10.1002/jts.22059
168. Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. Validation and Utility of the Patient Health Questionnaire in Diagnosing Mental Disorders in 1003 General Hospital Spanish Inpatients. *Psychosom Med*. 2001;63(4):679-686. doi:10.1097/00006842-200107000-00021
169. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):76-81. doi:10.1159/000119004
170. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6):643-662. doi:10.1037/h0054651
171. Lehrer P, Vaschillo B, Zucker T, et al. Protocol for Heart Rate Variability Biofeedback Training. *Biofeedback*. 2013;41(3):98-109. doi:10.5298/1081-5937-41.3.08
172. Shaffer F, Meehan ZM. A Practical Guide to Resonance Frequency Assessment for Heart Rate Variability Biofeedback. *Front Neurosci*. 2020;14:1055. doi:10.3389/fnins.2020.570400
173. Pedrozo-Pupo JC, Campo-Arias A. Depression, perceived stress related to COVID, post-traumatic stress, and insomnia among asthma and COPD patients during the COVID-19 pandemic. *Chron Respir Dis*. 2020;17:147997312096280. doi:10.1177/1479973120962800
174. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9 Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
175. Di Nota PM, Bahji A, Groll D, Carleton RN, Anderson GS. Proactive psychological programs designed to mitigate posttraumatic stress injuries among at-risk workers: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10(1):126. doi:10.1186/s13643-021-01677-7
176. Limmer A, Laser M, Schütz A. Mobile Heart Rate Variability Biofeedback as a Complementary Intervention After Myocardial Infarction: a Randomized Controlled Study. *Int J Behav Med*. 2021;(3):1-10. doi:10.1007/s12529-021-10000-6
177. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. *Glob Adv Heal Med*. 2015;4(1):46-61. doi:10.7453/gahmj.2014.073
178. Gross MJ, Shearer DA, Bringer JD, Hall R, Cook CJ, Kilduff LP. Abbreviated Resonant Frequency Training to Augment Heart Rate Variability and Enhance On-Demand Emotional Regulation in Elite Sport Support Staff. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016;41(3):263-274. doi:10.1007/s10484-015-9330-9

179. Hasuo H, Kanbara K, Fukunaga M. Effect of Heart Rate Variability Biofeedback Sessions With Resonant Frequency Breathing on Sleep: A Pilot Study Among Family Caregivers of Patients With Cancer. *Front Med.* 2020;7. doi:10.3389/fmed.2020.00061
180. Armañac P, Kontaxis S, Lazaro J, Laguna P, Bailón R, Gil E. Cardiovascular Changes Induced by Acute Emotional Stress Estimated from the Pulse Transit Time Difference. In: *2019 Computing in Cardiology Conference (CinC)*. Vol 46. Computing in Cardiology; 2019:1-4. doi:10.22489/CinC.2019.383
181. Sarchiapone M, Gramaglia C, Iosue M, et al. The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):1-27. doi:10.1186/s12888-017-1551-4
182. Marzi C, Greco A, Scilingo EP, Vanello N. Towards a model of arousal change after affective word pronunciation based on electrodermal activity and speech analysis. *Biomed Signal Process Control.* 2021;67:102517. doi:10.1016/j.bspc.2021.102517
183. Gadow KD, Drabick DAG, Loney J, et al. Comparison of ADHD symptom subtypes as source-specific syndromes. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2004;45(6):1135-1149. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00306.x
184. van Stralen J. Emotional dysregulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2016;8(4):175-187. doi:10.1007/s12402-016-0199-0
185. Panagiotidi M, Overton PG, Stafford T. The relationship between ADHD traits and sensory sensitivity in the general population. *Compr Psychiatry.* 2018;80:179-185. doi:10.1016/j.comppsycho.2017.10.008
186. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942-948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942
187. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2017;9(1):47-65. doi:10.1007/s12402-016-0208-3
188. Griffiths KR, Quintana DS, Hermens DF, et al. Sustained attention and heart rate variability in children and adolescents with ADHD. *Biol Psychol.* 2017;124:11-20. doi:10.1016/j.biopsycho.2017.01.004
189. Rocco I, Corso B, Bonati M, Minicuci N. Time of onset and/or diagnosis of ADHD in European children: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):575. doi:10.1186/s12888-021-03547-x
190. World Health Organization. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (11th Revision)*. Vol 11.; 2018.
191. Loh HW, Ooi CP, Barua PD, Palmer EE, Molinari F, Acharya UR. Automated detection of ADHD: Current trends and future perspective. *Comput Biol Med.* 2022;146:105525. doi:10.1016/j.compbio.2022.105525
192. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35(1):73-89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525
193. Robe A, Dobrean A, Cristea IA, Păsărelu CR, Predescu E. Attention-deficit/hyperactivity disorder and task-related heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;99:11-22. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.01.022

194. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, et al. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res.* 2009;130(1):44-50.
195. Shibagaki M, Furuya T. Baseline Respiratory Sinus Arrhythmia and Heart-Rate Responses during Auditory Stimulation of Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Percept Mot Skills.* 1997;84(3):967-975. doi:10.2466/pms.1997.84.3.967
196. Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2012;4(2):85-91. doi:10.1007/s12402-012-0072-8
197. Rash JA, Aguirre-Camacho A. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2012;4(4):167-177. doi:10.1007/s12402-012-0087-1
198. Negrao BL, Bipath P, Van Der Westhuizen D, Viljoen M. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology.* 2011;63(2):82-91. doi:10.1159/000317548
199. Rukmani MR, Seshadri SP, Thennarasu K, Raju TR, Sathyaprabha TN. Heart rate variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Ann Neurosci.* 2016;23(2):81-88. doi:10.1159/000443574
200. Musser ED, Backs RW, Schmitt CF, Ablow JC, Measelle JR, Nigg JT. Emotion Regulation via the Autonomic Nervous System in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol.* 2011;39(6):841-852. doi:10.1007/s10802-011-9499-1
201. Beauchaine TP, Katkin ES, Strassberg Z, Snarr J. Disinhibitory psychopathology in male adolescents: Discriminating conduct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder through concurrent assessment of multiple autonomic states. *J Abnorm Psychol.* 2001;110(4):610-624. doi:10.1037/0021-843X.110.4.610
202. Morris SSJ, Musser ED, Tenenbaum RB, et al. Emotion Regulation via the Autonomic Nervous System in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Replication and Extension HHS Public Access. *J Abnorm Child Psychol.* 2020;48(3):361-373. doi:10.1007/s10802-019-00593-8
203. Crowell SE, Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Sylvers P, Mead H, Chipman-Chacon J. Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *J Abnorm Psychol.* 2006;115(1):174-178. doi:10.1037/0021-843X.115.1.174
204. James SN, Cheung CHM, Rijdsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Modifiable Arousal in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Its Etiological Association With Fluctuating Reaction Times. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2016;1(6):539-547. doi:10.1016/j.bpsc.2016.06.003
205. Dupuy FE, Clarke AR, Barry RJ, Selikowitz M, McCarthy R. EEG and electrodermal activity in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(3):491-499. doi:10.1016/j.clinph.2013.09.007
206. Halbe E, Kolf F, Heger AS, et al. Altered interaction of physiological activity and behavior affects risky decision-making in ADHD. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:1147329. doi:10.3389/fnhum.2023.1147329
207. Mitchell JT, Zylowska L, Kollins SH. Mindfulness Meditation Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adulthood: Current Empirical Support, Treatment

- Overview, and Future Directions. *Cogn Behav Pract.* 2015;22(2):172-191. doi:10.1016/j.cbpra.2014.10.002
208. Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective. *Perspect Psychol Sci.* 2011;6(6):537-559. doi:10.1177/1745691611419671
 209. Yavuz BG, Yavuz M, Onal A. Examining the factors that are correlated with mindfulness with a focus on attention deficit hyperactivity symptoms. *Perspect Psychiatr Care.* 2018;54(4):596-602. doi:10.1111/ppc.12290
 210. Tercelli I, Ferreira N. A systematic review of mindfulness based interventions for children and young people with ADHD and their parents. *Glob Psychiatry.* 2019;2(1):79-95. doi:10.2478/gp-2019-0007
 211. Zoogman S, Goldberg SB, Hoyt WT, Miller L. Mindfulness Interventions with Youth: A Meta-Analysis. *Mindfulness (N Y).* 2015;6(2):290-302. doi:10.1007/s12671-013-0260-4
 212. Vigil-Colet A, Canals J, Cosí S, et al. The factorial structure of the 41-item version of the Screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED) in a Spanish population of 8 to 12 years-old. *Int J Clin Heal Psychol.* 2009;9(2):313-327.
 213. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(4):545-553. doi:10.1097/00004583-199704000-00018
 214. Riley AW, Forrest CB, Rebok GW, et al. The child report form of the CHIP-child edition reliability and validity. *Med Care.* 2004;42(3):221-231. doi:10.1097/01.mlr.0000114910.46921.73
 215. Rajmil L, Serra-Sutton V, Estrada MD, et al. Adaptación de la versión Española del perfil de salud infantil (Child Health and Illness Profile-Child Edition, CHIP-CE). *An Pediatr.* 2004;60(6):522-529. doi:10.1157/13062319
 216. San Miguel Montes LE, Allen DN, Puente AE, Neblina C. Validity of the WISC-IV Spanish for a clinically referred sample of Hispanic children. *Psychol Assess.* 2010;22(2):465-469. doi:10.1037/a0018895
 217. Shaffer D. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(11):1228. doi:10.1001/archpsyc.1983.01790100074010
 218. Ezpeleta L, Granero R, de la Osa N. Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Rev Psiquiatr Infanto-Juvenil.* 1999;1:18-26.
 219. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-988. doi:10.1097/00004583-199707000-00021
 220. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, et al. Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr.* 2006;34(1):36-40. Accessed August 24, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16525903/>
 221. DuPaul GJ, Anastopoulos AD, Power TJ, Reid R, Ikeda MJ, McGoey KE. Parent ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Factor structure and normative data. *J Psychopathol Behav Assess.* 1998;20(1):83-102. doi:10.1023/A:1023087410712

222. Ortiz JJ, Carbonés J, Riera R, Ezpeleta L. Manual Escala de Valoración del TDAH – IV. Adaptación catalana. Published online 2008:1-36.
223. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. ; 1976.
224. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment. *An Integr Syst multi-informant Assess*. Published online 2001:238.
225. Spencer TJ, Faraone S V., Surman CBH, et al. Toward Defining Deficient Emotional Self-Regulation in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using the Child Behavior Checklist: A Controlled Study. *Postgrad Med*. 2011;123(5):50-59. doi:10.3810/pgm.2011.09.2459
226. Biederman J, Petty CR, Day H, et al. Severity of the Aggression / Anxiety-Depression / Attention (A-A-A) CBCL Profile Discriminates between Different Levels of Deficits in Emotional Regulation in Youth with ADHD. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33(3):236-243. doi:10.1097/DBP.0b013e3182475267..Severity
227. de la Osa N, Granero R, Trepata E, Domenech JM, Ezpeleta L. The discriminative capacity of CBCL/1½-5-DSM5 scales to identify disruptive and internalizing disorders in preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(1):17-23. doi:10.1007/s00787-015-0694-4
228. Keith Connors C, Sitarenios G, Ayearst LE. Connors' Continuous Performance Test Third Edition. In: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer International Publishing; 2018:929-933. doi:10.1007/978-3-319-57111-9_1535
229. Rutter M, Bailey A, Lord C. *Cuestionario de Comunicación Social: Screening Breve Del Trastorno Del Espectro Del Autismo*. TEA Ediciones; 2019.
230. Huguet A, Alda J. *Mindfulness for Health (M4H): Programa de Mindfulness Para Niños Con TDAH*.; 2019. Accessed August 24, 2023. <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/>
231. Servera M, Cardo E. Children Sustained Attention Task (CSAT): Normative, reliability, and validity data. *Int J Clin Heal Psychol*. 2006;6(3):697-707.
232. Vallejo-Valdivielso M, Soutullo CA, de Castro-Manglano P, Marín-Méndez JJ, Díez-Suárez A. Validation of a Spanish-language version of the ADHD Rating Scale IV in a Spanish sample. *Neurol (English Ed)*. 2019;34(9):563-572. doi:10.1016/j.nrleng.2017.05.007
233. Sanabra M, Gómez-Hinojosa T, Grau N, Alda JA. Deficient Emotional Self-Regulation and Sleep Problems in ADHD with and without Pharmacological Treatment. *J Atten Disord*. 2022;26(3):426-433. doi:10.1177/1087054720986242
234. Akinwande MO, Dikko HG, Samson A. Variance Inflation Factor: As a Condition for the Inclusion of Suppressor Variable(s) in Regression Analysis. *Open J Stat*. 2015;05(07):754-767. doi:10.4236/ojs.2015.57075
235. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection. *Biometrical J*. 2008;50(3):419-430. doi:10.1002/bimj.200710415
236. Power M, Fell G, Wright M. Principles for high-quality, high-value testing. *Evid Based Med*. 2013;18(1):5-10. doi:10.1136/eb-2012-100645
237. Coghill D, Seth S. Effective management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) through structured re-assessment: the Dundee ADHD Clinical Care Pathway. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9(1):52. doi:10.1186/s13034-015-0083-2

238. Zepf FD, Holtmann M, Stadler C, Wöckel L, Poustka F. Reduced serotonergic functioning changes heart rate in ADHD. *J Neural Transm.* 2009;116(1):105-108. doi:10.1007/s00702-008-0146-0
239. Kim HJ, Yang J, Lee MS. Changes of Heart Rate Variability during Methylphenidate Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Children: A 12-Week Prospective Study. *Yonsei Med J.* 2015;56(5):1365. doi:10.3349/ymj.2015.56.5.1365
240. Kretschmer CR, Göz Tebrizcik B, Dommett EJ. Mindfulness Interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Int.* 2022;3(4):363-399. doi:10.3390/psychiatryint3040031
241. Servera M, Sáez B, Rodríguez TI. Assessment of sustained attention in high-performance and attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) children with a vigilance task. *Ann Psychol.* 2023;39(2):223-230.
242. Sacco R, Camilleri N, Eberhardt J, Umla-Runge K, Newbury-Birch D. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of mental disorders among children and adolescents in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;(0123456789). doi:10.1007/s00787-022-02131-2
243. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics.* 2012;9(3):490-499. doi:10.1007/s13311-012-0135-8
244. Smets E, De Raedt W, Van Hoof C. Into the Wild: The Challenges of Physiological Stress Detection in Laboratory and Ambulatory Settings. *IEEE J Biomed Heal Informatics.* 2019;23(2):463-473. doi:10.1109/JBHI.2018.2883751
245. van Dooren M, de Vries JJGGJ, Janssen JH. Emotional sweating across the body: Comparing 16 different skin conductance measurement locations. *Physiol Behav.* 2012;106(2):298-304. doi:10.1016/j.physbeh.2012.01.020
246. Payne AFH, Dawson ME, Schell AM, Singh K, Courtney CG. Can you give me a hand? A comparison of hands and feet as optimal anatomical sites for skin conductance recording. *Psychophysiology.* 2013;50(11):1065-1069. doi:10.1111/psyp.12093
247. Pakarinen T, Pietila J, Nieminen H. Prediction of Self-Perceived Stress and Arousal Based on Electrodermal Activity. In: *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).* IEEE; 2019:2191-2195. doi:10.1109/EMBC.2019.8857621
248. Insel TR. Digital Phenotyping: Technology for a New Science of Behavior. *JAMA.* 2017;318(13):1215. doi:10.1001/jama.2017.11295

CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

Publicaciones en revistas

- **Castro Ribeiro, T.**, García Pagès, E., Ballester, L., Vilagut, G., García Mieres, H., Suárez, V., Amigo, F., Bailón, R., Mortier, P., Pérez-Sola, V., Serrano-Blanco, A., Alonso, J., & Aguiló, J. mHealth Methods in Mental Health Research (M&M): a Study Protocol to Validate an Objective Tool to Assess Mental Distress and Well-being. DOI: 10.2196/preprints.51298. Actualmente en revisión.
- **Castro Ribeiro, T.**, Sobregrau Sangrà, P., García Pagès, E., Badiella, L., López Barbeito, B., Aguiló, S., & Aguiló, J. (2023). Assessing Effectiveness of Heart Rate Variability Biofeedback to Mitigate Mental Health Symptoms: a pilot study. *Frontiers in Physiology*, 14, 737. DOI: 10.3389/FPHYS.2023.1147260
- García Pagès, E., Arza Valdes, A., Puig, C., **Castro, T.**, Ottaviano, M., Arredondo, M. T., Bernal, M. L., López-Antón, R., De La Cámara, C., Gil, E., Laguna, P., Bailón, R., Aguiló, J., & Garzón-Rey, J. M. (2023). Psychosomatic response to acute emotional stress in healthy students. *Frontiers in Physiology*, 13, 2605. DOI: 10.3389/FPHYS.2022.960118
- Sangrà, P. S., **Ribeiro, T. C.**, Esteban-Sepúlveda, S., Pagès, E. G., Barbeito, B. L., Llobet, J. A., Moya-Prats, J. L. P., Pérez, L. P., & Mir, S. A. (2022). Mental health assessment of Spanish frontline healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic. *Medicina Clínica (English Edition)*, 159(6), 268–277. DOI: 10.1016/j.medcle.2021.11.010
- Sobregrau Sangrà, P., Aguiló Mir, S., **Castro Ribeiro, T.**, Esteban-Sepúlveda, S., García Pagès, E., López Barbeito, B., Pomar Moya-Prats, J. L., Pintor Pérez, L., & Aguiló Llobet, J. (2022). Mental health assessment of Spanish healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic. A cross-sectional study. *Comprehensive Psychiatry*, 112, 152278. DOI: 10.1016/j.comppsy.2021.152278
- Esteban-Sepúlveda, S., Terradas-Robledo, R., **Castro-Ribeiro, T.**, García-Pagès, E., Sobregrau-Sangrà, P., & Lacueva-Pérez, L. (2022). COVID-19 pandemic on health professionals in a third level hospital in Spain: job changes during the first wave, mental health at 4 months, and follow-up at 9 months. *Enfermería Clínica (English Edition)*, 32(3), 143–151. DOI: 10.1016/j.enfcle.2021.12.003
- Aguiló Mir, S., García Pagès, E., López Barbeito, B., **Ribeiro, T. C.**, Garzón-Rey, J. M., & Aguiló Llobet, J. (2021). Design and validation of an electrophysiological based tool to assess chronic stress. Case study: burnout syndrome in caregivers. *Stress*, 24(4), 384–393. DOI: 10.1080/10253890.2020.1807512

Trabajos presentados en congresos o conferencias

- **Ribeiro, T.**, García, E., García, H., Amigo, F., Vilagut, G., Mortier, P., Bailón, R., Pérez, V., Alonso, J. & Aguiló, J. (2022). mHealth Method in Mental Health Research (M&M): A Protocol to Validate an Objective Tool to Assess Mental Wellbeing. In: 2022 I Young Researchers Meeting CIBERESP-BBN.
- Javierre, M., Miguel, M. P., Lazaro, J., **Castro, T.**, García, E., Gil, E., De la Camara, C., Aguiló, J., Bailon, R., & Kontaxis, S. (2022). Quantification of stress and depression level posed by COVID-19 in first-line healthcare workers. In: 2022 12th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 1–2. DOI: 10.1109/ESGCO55423.2022.9931359
- **Ribeiro, T. C.**, Garcia, E., Puig, C., Huguet, A., Alda, J., & Aguiló, J. (2021). Physiological Assessment During Sustained Attention Task in Children with Attention Deficit

- Hyperactivity Disorder (ADHD). In: 21st WPA World Congress of Psychiatry. DOI: 10.1097/00001756
- García, E., **Ribeiro, T.**, Sobregrau, P., Aguiló, S., López-Barbeito, B. & Aguiló, J. (2021). Stress Resilience in Frontline Healthcare Personnel During a Cognitive Task. In: 21st WPA World Congress of Psychiatry.
 - Sobregrau, P., **Ribeiro, T.**, Esteban-Sepúlveda, S., García, E., López-Barbeito, B., Aguiló, J., Pomar Moya-Prats, J. L., Pintor Pérez, L., & Aguiló, S. (2021). Stress, Anxiety, and Depression in Spanish Frontline Healthcare Professionals during the First Wave of the SARS-CoV-2. In: 21st WPA World Congress of Psychiatry. DOI: 10.13140/RG.2.2.35104.30721
 - Aguiló, S., Sangrà, P. S., Barbeito, B., Pagès, E. G., & **Ribeiro, T.** (2021). Design of an Easy-to-Use Tool for Measuring Chronic Stress in Primary Caregivers. In: 21st WPA World Congress of Psychiatry. DOI: 10.13140/RG.2.2.26715.69929
 - Puig, C., García, E., **Ribeiro, T.** & Aguiló, J. (2021). An Approach to Students Acute Stress Level Measurement Using Camera Image. In: 21st WPA World Congress of Psychiatry.
 - **Ribeiro, T.**, García, E., Sobregrau, P., Puig, C., Pintor-Pérez, L., Aguiló, J., & Aguiló, S. (2021). Assessing Mental Health in Healthcare Workers During SARS-CoV-2 Pandemic. In: 20th World Congress of Psychiatry. DOI: 10.13140/RG.2.2.11189.19682/1

Generación de Recursos

- Diseño de un programa de biofeedback dirigido para reducir el estrés de pacientes prequirúrgicos incorporado en la aplicación móvil SAM Stress (Stress Adaptive Manager), en el marco del proyecto europeo EU-PCP STARS (Empowering Patients by Professional Stress Avoidance and Recovery Services), que en junio de 2022 completó satisfactoriamente la fase 3 de pruebas de campo que se realizaron en Maastricht (Holanda), Ancona (Italia), Sevilla y Sabadell.
- Adaptación, mantenimiento y puesta a punto del programa de biofeedback referenciado para su uso como herramienta genérica de reducción de estrés en un proyecto dirigido a fragilidad en personas mayores. La solución fue denominada Social and Frailty Innovation (SOFI) y participa en la convocatoria europea EU-PCP eCare: Digital solutions for frailty preventions in old adults. La fase 3 se inició el 03/07/2023 y la fecha de finalización prevista es mayo de 2024.

ANEXOS

ESTUDIO 1

Entrevista *ad hoc*

Fecha: _____ ID: _____

Edad: _____ Peso: _____(Kg) Altura: _____(Centímetros)

Sexo: () Hombre () Mujer

Número de personas en la unidad familiar mayores de 65 o menores de 10 años: _____

Categoría laboral: () Médico/a () Enfermero/a () Auxiliar de Enfermería

Contrato laboral: () Indefinido () Temporal () Guardias

Número de horas de trabajo a la semana: _____

Unidad de trabajo: () Sala COVID () Urgencias () Unidad de Cuidados Intensivos

Turno principal de trabajo: () Mañanas () Tardes () Noches () Intensivos

¿Ha estado de vacaciones en los 3 últimos meses? () No () Sí

Actividad física: () Nunca o casi nunca () Ocasional () Habitual

ANTECEDENTES MÉDICOS

¿Ansiedad o depresión? () No () Sí

¿Hipertensión Arterial? () No () Sí

¿Diabetes? () No () Sí

¿Otras patologías? () No () Sí

En caso afirmativo, especifique: _____

¿Tratamiento con psicofármaco? () No () Sí

EN RELACIÓN A LA COVID-19

¿Cuándo empezó a trabajar directamente con pacientes COVID? _____

¿Baja laboral relacionada con la COVID-19? () No () Sí

En caso afirmativo, especifique o motivo:

- Médica o física
- Contacto próximo
- PCR rutinario
- Psicológica o psiquiátrica
- Otros

También en caso afirmativo, especifique el número de días de baja: _____

¿Ha buscado ayuda o soporte psicológico? No Sí

¿Uso de medicación relacionada con el estrés? (ansiolítico, para dormir, etc)

No Sí

¿Aumento de horas trabajadas? No Sí

En caso afirmativo, ¿cuántas horas le han aumentado? _____

HÁBITOS

¿Fuma? No Sí

Si la respuesta es afirmativa, ha aumentado el consumo en más de 5 cigarrillos/día? No Sí

¿Ha aumentado el consumo de alcohol? No Sí No aplica

¿Ha aumentado el consumo de otras drogas? No Sí No aplica

Cuestionarios psicométricos aplicados:

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE ESTRÉS (VASS)

¿Considera que actualmente está sometido a un nivel de estrés más elevado de lo habitual?
(1. No, 2. Si) _____

En general, ¿Dónde marcaría usted su nivel de estrés en este momento?

Siendo 0 = ningún estrés en absoluto y 100 = absolutamente estresado.

Por favor, use las rayas para indicar los valores intermedios de estrés:



ESCALA DE ESTRÉS PERCIBIDO (PSS)

Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el último mes/en la última semana. En cada caso, por favor, indique con una "X" cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación:

<u>En el último mes/semana ...</u>		NUNCA	CASI NUNCA	DE VEZ EN CUANDO	A MENUDO	MUY A MENUDO
1	¿Con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?					
2	¿Con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?					
3	¿Con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?					
4	¿Con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?					
5	¿Con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?					
6	¿Con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?					
7	¿Con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?					
8	¿Con qué frecuencia se ha sentido al control de todo?					
9	¿Con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?					
10	¿Con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?					

STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI-S)

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y marque con una "X" aquello que indique mejor cómo se siente usted en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

ESTADO		NADA	ALGO	BASTANTE	MUCHO
1	Me siento calmado				
2	Me siento seguro				
3	Estoy tenso				
4	Estoy contrariado				
5	Me siento cómodo (estoy a gusto)				
6	Me siento alterado				
7	Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras				
8	Me siento descansado				
9	Me siento angustiado				
10	Me siento confortable				
11	Tengo confianza en mí mismo				
12	Me siento nervioso				
13	Estoy desasosegado				
14	Me siento muy «atado» (como oprimido)				
15	Estoy relajado				
16	Me siento satisfecho				
17	Estoy preocupado				
18	Me siento aturdido y sobreexcitado				
19	Me siento alegre				
20	En este momento me siento bien				

STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI-T)

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted en general en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa cómo se siente usted generalmente.

	RASGO	CASI NUNCA	A VECES	A MENUDO	CASI SIEMPRE
21	Me siento bien				
22	Me canso rápidamente				
23	Siento ganas de llorar				
24	Me gustaría ser tan feliz como otros				
25	Pierdo oportunidades por no decidirme pronto				
26	Me siento descansado				
27	Soy una persona tranquila, serena y sosegada				
28	Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas				
29	Me preocupo demasiado por cosas sin importancia				
30	Soy feliz				
31	Suelo tomar las cosas demasiado seriamente				
32	Me falta confianza en mí mismo				
33	Me siento seguro				
34	No suelo afrontar las crisis o dificultades				
35	Me siento triste (melancólico)				
36	Estoy satisfecho				
37	Me rondan y molestan pensamientos sin importancia				
38	Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos				
39	Soy una persona estable				
40	Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado				

TRASTORNO DE ESTRÉS POST TRAUMÁTICO - CUESTIONARIO DSM-V (PCL-5)

PCL-5

Instrucciones: A continuación hay una lista de problemas que a veces tienen las personas en respuesta a una experiencia muy estresante. Por favor, lea cada problema cuidadosamente y luego circule uno de los números a la derecha para indicar cuánto le molestó ese problema durante el pasado mes.

<i>Durante el pasado mes, ¿cuánta molestia ha sentido por:</i>	<i>Nada</i>	<i>Un poco</i>	<i>Moderadamente</i>	<i>Bastante</i>	<i>Extremadamente</i>
1. recuerdos repetidos, perturbadores e indeseados sobre la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
2. sueños repetidos y perturbadores sobre la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
3. sentir o actuar repentinamente como si la experiencia estresante estuviera sucediendo nuevamente (<i>como si estuviera reviviéndola</i>)?	0	1	2	3	4
4. sentirse muy angustiado cuando algo le hizo recordar la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
5. tener reacciones físicas intensas cuando algo le hizo recordar la experiencia estresante (<i>por ejemplo, latidos cardíacos muy fuertes, problemas para respirar, sudoración</i>)?	0	1	2	3	4
6. evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos relacionados con la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
7. evitar claves o recordatorios externos de la experiencia estresante (<i>por ejemplo, personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos o situaciones</i>)?	0	1	2	3	4
8. dificultad para recordar partes importantes de la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
9. tener creencias negativas fuertes acerca de sí mismo, de otras personas o del mundo (<i>por ejemplo, tener pensamientos como: soy malo, hay algo en mí que está muy mal, no se puede confiar en nadie, el mundo es completamente peligroso</i>)?	0	1	2	3	4
10. culparse a sí mismo o a otros por la experiencia estresante, o por lo que sucedió después de ésta?	0	1	2	3	4
11. tener sentimientos negativos intensos, como miedo, terror, ira, culpa o vergüenza?	0	1	2	3	4
12. pérdida de interés en actividades que antes disfrutaba?	0	1	2	3	4
13. sentirse distante o enajenado de otras personas?	0	1	2	3	4
14. dificultad para sentir emociones positivas (<i>por ejemplo, ser incapaz de sentir alegría o sentimientos de amor por las personas cercanas a usted</i>)?	0	1	2	3	4
15. irritabilidad, explosiones de rabia o actuar agresivamente?	0	1	2	3	4
16. tomar demasiados riesgos o hacer cosas que pudieron haberle causado daño?	0	1	2	3	4
17. estar "extremadamente alerta", o vigilante, o en guardia?	0	1	2	3	4
18. sentirse muy nervioso o sobresaltarse fácilmente?	0	1	2	3	4
19. tener dificultad para concentrarse?	0	1	2	3	4
20. tener dificultad para dormirse o mantener el sueño?	0	1	2	3	4

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (PHQ-9)

Durante las últimas 2 semanas, ¿cuan qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas?

		Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1	Tener poco interés o placer en hacer las cosas	0	1	2	3
2	Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza	0	1	2	3
3	Con problemas en dormirse o en mantenerse dormido/a, o en dormir demasiado	0	1	2	3
4	Sentirse cansado/a o tener poca energía	0	1	2	3
5	Tener poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6	Sentir falta de amor propio – o que sea un fracaso o que decepcionara a si mismo/a su familia	0	1	2	3
7	Tener dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o mirar la televisión	0	1	2	3
8	Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta – o de lo contrario, esta tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo acostumbrado	0	1	2	3
9	Se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerto/a o de que haría daño de alguna manera	0	1	2	3

add columns: + TOTAL:

10	Si usted se identificó con cualquier problema en este cuestionario, ¿cuan difícil se le ha hecho cumplir con su trabajo, atender su casa, o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?	Nada en absoluto	_____
		Algo difícil	_____
		Muy difícil	_____
		Extremadamente difícil	_____

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Aplicación del biofeedback para control y disminución del estrés asociado a la pandemia COVID-19 en profesionales sanitarios. Cuantificación de la eficacia mediante variables electrofisiológicas y estrés percibido.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Sira Aguiló Mir

CENTRO: Hospital Clínic y provincial de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo a la legislación vigente y la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

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

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

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

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La pandemia del COVID-19 ha generado una situación de sobrecarga del sistema sanitario, de incertidumbre ante el desconocimiento de la enfermedad y la necesidad de protección ante al riesgo de contagio. Esto ha requerido una adaptación del sistema sanitario y de la forma de trabajar de los diferentes profesionales de la salud.

Entendiendo el estrés como la respuesta fisiológica e inicialmente adaptativa a una situación nueva e imprevista, la pandemia del COVID-19 ha generado dicha respuesta en muchos profesionales de la salud que están en primera línea. Una vez que la pandemia se alarga, esta respuesta adaptativa y fisiológica puede convertirse en estrés crónico y generar repercusiones negativas en la salud, por lo que es muy importante buscar estrategias para actuar de manera precoz para prevenir y/o mitigar estos efectos.

El estrés genera diversos cambios en nuestro organismo, sin embargo, los cambios físicos son los más sencillos de medir de manera fiable, continua y no invasiva, a través de electrodos sobre la piel o mediante un dispositivo inteligente wearable.

Los cambios físicos que se esperan observar frente a un estresor son el aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, reducción de la temperatura en las extremidades corporales (p. ej. manos) y aumento de la sudoración. Estos cambios son respuestas normales y protectoras. No obstante, si somos expuestos de manera prolongada a una situación estresante, existe el riesgo de perder la capacidad de adaptabilidad, o sea, de volver al nuestro estado fisiológico basal.

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de una terapia no invasiva para reducción y control del estrés en profesionales sanitarios de primera línea en la pandemia COVID-19. Se incluirán 20 profesionales del Hospital Clínic de Barcelona. La terapia propuesta es conocida como biofeedback y funciona como un espejo, permitiendo al usuario la visualización de sus propias respuestas fisiológicas a través de una pantalla y así la toma de consciencia, por ejemplo, de la velocidad en que

late su corazón. A través de ejercicios específicos realizados de forma regular usted puede aprender a controlar estas respuestas.

Se realizará un programa de 5 sesiones de biofeedback basado en ejercicios de respiración lenta que se complementan con recomendaciones de prácticas domiciliarias. Todas las sesiones serán instruidas por un profesional entrenado para ello. Al aceptar participar en el estudio, se concertará una cita para la primera sesión y así de manera sucesiva, preferentemente una cita por semana a lo largo de 5 semanas. Cada sesión dura aproximadamente

Para llevar a término el objetivo del estudio se aplicará la misma metodología antes (sesión 1) y después (sesión 5) del programa de biofeedback:

- cuestionarios validados (test psicométricos) que pueden ser autoadministrados y que se contestarán mediante respuestas tipo Likert.
- evaluación de las respuestas fisiológicas ante a estímulos estresores.

Las sesiones 2, 3 y 4 serán básicamente educativas y de entrenamiento con ejercicios de respiración.

A cada sesión serán monitorizadas hasta seis señales fisiológicas: frecuencia cardiaca, respiración, temperatura cutánea, onda de pulso, actividad electrodérmica (sudoración) y actividad muscular. Dicha monitorización se realizará de forma totalmente no invasiva.

Los datos de la monitorización de las variables electrofisiológicas, de forma codificada, serán transferidos al Departamento de Bioingeniería de la UAB para su análisis.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en el estudio no tiene ningún riesgo añadido ni se prevé ninguna reacción adversa. Es posible que no obtenga ningún beneficio individual por el hecho de participar en el estudio.

Como profesional sanitario el conocimiento sobre la eficacia del biofeedback, como una terapia no farmacológica, no invasiva y que puede ser aplicada de manera sencilla para reducción del estrés, ansiedad o síntomas asociados, podrá contribuir en el futuro a mejorar las estrategias de salud laboral y definir protocolos específicos para el control de estrés.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La participación en este estudio no modifica los tratamientos ni las estrategias habilitadas actualmente desde salud laboral ni las estrategias individuales de control de estrés que cada profesional desee realizar.

CONFIDENCIALIDAD

El Hospital Clínic de Barcelona, con CIF 0802070C, como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos y a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales.

Los datos recogidos para estos estudios se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con un permiso específico podrán relacionar sus datos recogidos en el estudio con su historia clínica.

Su identidad no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal. Podrán tener acceso a su información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea a entidades relacionadas con el centro hospitalario donde usted participa, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con su médico, sus datos quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, o si desea saber más sobre confidencialidad, deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del Hospital Clínic de Barcelona a través de proteccion@clinic.cat. Asimismo, tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos ya recogidos no se pueden eliminar, aunque usted abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Pero no se recogerán nuevos datos si usted decide dejar de participar.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto y no será recompensada económicamente.

OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

En este estudio no se obtendrán muestras biológicas.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirarse del estudio puede hacerlo en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones. A partir del momento en que el investigador sea informado de su retirada, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Aplicación del biofeedback para control y disminución del estrés asociado a la pandemia COVID-19 en profesionales sanitarios. Cuantificación de la eficacia mediante variables electrofisiológicas y estrés percibido.

Yo, (*nombre y apellidos del participante*)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (*nombre del investigador*) Sira Aguiló o Beatriz Barbeito
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- De conformidad con lo que establece el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales., declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.

Ante la presente información que el Responsable del Tratamiento me ha otorgado, y habiendo entendido ésta, ofrezco mi consentimiento al tratamiento de:

- Mis datos personales para llevar a cabo el proyecto de investigación.
- Mis datos personales para llevar a cabo proyectos de investigación afines al presente o de la misma área de investigación.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

ANA LUCIA ARELLANO ANDRINO, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínic de Barcelona

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

CÓDIGO:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo		Versión 2 / 22-01-2021
Hoja Información de Paciente		20-11-2020 - Versión 1.

TÍTULO: Aplicación del biofeedback para control y disminución del estrés asociado a la pandemia COVID-19 en profesionales sanitarios. Cuantificación de la eficacia mediante variables electrofisiológicas y estrés percibido.

PROMOTOR:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: SIRA AGUILO MIR; BEATRIZ LOPEZ BARBEITO

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio cumple con las obligaciones establecidas por la normativa de investigación y confidencialidad que le son aplicables.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIm acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

INTERVENCIÓN HRV-BF – ESQUEMA SESIÓN 2

VASS Inicio

Colocación de sensores Nexus. Sensores: Resp + ECG + PPG + EMG

Señal	Canal	Posicionamiento	
ECG	A&B	Pecho	Negro: extremo de la clavícula derecha Rojo: caja torácica inferior izquierda <i>Referencia:</i> extremo de la clavícula izquierda
BVP	G	Dedo medio (cable sobre la parte superior del dedo)	
Resp	H	Ajustada sobre las costillas, cerca del diafragma	
EMG	C&D	Sobre los trapecios	
SC	E	Falange distal de los dedos índice y anular (cara palmar)	

Conectar la Empatica E4 (muñeca no dominante) + streaming en el móvil

Registro Baseline: 3 min Marca Baseline / Marca E4 (inicio y final)

Refinar la frecuencia de resonancia (FRes)

De acuerdo con la frecuencia de resonancia encontrada en la sesión anterior, probar 3 frecuencias distintas: (+0.5 y -0.5 resp/min: por 2 min cada una + 1 min descanso entre ellas)

Identificar la frecuencia de resonancia con el software Biotrace

Indicarle si seguimos con la misma o si cambiamos la frecuencia en la que iremos a trabajar.

EJERCICIO 1

Entrenar la respiración con el pacer

Pantalla: Signal Library - Respiration - Resp Basic

Es importante evitar la hiperventilación, que la exhalación sea más larga que la inspiración.

EJERCICIO 2

Técnica de labios fruncidos

- Instrucciones: enseñar dibujos y explicar la técnica

-

- Práctica de 6 min:

Resp Basic - Gráficos - 3 min

Globo - 3 min

EJERCICIO 3

Técnica de respiración relajada / diafragmática

- **Instrucciones: enseñar dibujos y explicar la técnica (mano en el pecho y otra en el abdomen)**
- **Práctica de 6 min:**
Resp Basic - Gráficos - 3 min
Globo - 3 min

EJERCICIO 4

Biofeedback muscular en trapecios (5 min)

Pantalla: Therapy Library – Chronic Tension – EMG Upper Trapezius

Observar línea de base por 1-2 min y evaluar activación muscular.

	Postura	Media (μV)	Tensión Ligera	Tensión Moderada	Tensión Severa
Trapecios	Sentado	2,2	4,8	7,4	10
	De pie	3,1	5,9	8,7	11,5

- *Feedback con Gráficos de barra*
 - *Permitir que el participante observe su tensión en la pantalla, explicar que cada gráfico representa uno de los trapecios.*
 - *Patrón “meseta”: Empezar con umbrales (15 y 10) - p. ej. elevar el hombro, contrayendo el trapecio derecho y mantener por 5 seg en el umbral 15, y enseguida bajar el hombro gradualmente para notar como el músculo se va relajando poco a poco.*
 - *Con los hombros relajados, buscar respirar aplicando los conceptos anteriores sin mover tanto las barras que aparecen en la pantalla, utilizando más el abdomen y diafragma.*
- *Relajación con playa + música*

Quitar sensores

VASS Final

Práctica diaria

- *Empezar con el ejercicio de respiración diafragmática con una mano en el pecho y la otra en el abdomen, posicionado delante de un espejo o estirado, donde sea más cómodo y tranquilo. Se deberá mover la mano que está posicionada sobre el abdomen y la otra se moverá casi nada. En la posición estirada suele ser más fácil pues hay apoyo de toda la cintura escapular/hombros. Después de unos días entrenar también sentado, concienciando a la musculatura superior a relajarse, aunque sin apoyo, manteniendo la elongación del cuerpo.*
- *Con la app, siguiendo la frecuencia de resonancia, aplicar las 2 técnicas aprendidas al entrenamiento (por lo menos 10 min al día).*

RECOMENDACIONES DE LA PRÁCTICA DIARIA DEL PROTOCOLO HRV-BF

Las recomendaciones para la práctica diaria aumentaban el nivel de dificultad en cada sesión, como descrito a continuación:

- **Semana 1:** comenzando con breves períodos de práctica de respiración lenta con el *pacer* para seguir correctamente el ritmo de la FRes del individuo. El ritmo de respiración se volvería más fluido y cómodo para el participante, y el tiempo de práctica se incrementaría gradualmente.
- **Semana 2:** igual que la anterior y añadiendo ejercicios de concienciación de la respiración diafragmática, como colocar una mano sobre el abdomen y la otra sobre el pecho y respirar de forma que la mano sobre el abdomen se mueva y la otra quede lo más quieta posible. Se podía realizar tumbado para facilitar la percepción del movimiento.
- **Semana 3:** realizando el mismo ejercicio que antes sin usar las manos y con mayor frecuencia en la posición sentada. Se debe empezar practicando con el *pacer* y luego realizando breves periodos de práctica libre.
- **Semana 4:** realizar la respiración sin utilizar el *pacer*, siempre y cuando se sientan seguros, siguiendo el ritmo ya incorporado; entonces se les recomendó que empezaran a aplicarlo en las actividades del día a día. En caso de inseguridad para hacerlo libremente, deberían iniciar la práctica con el *pacer* y luego cortos períodos de práctica libre y, así, ir aumentando gradualmente la duración.
- **Semana 5:** se recomienda continuar realizando la respiración lenta a diario y aplicarla en situaciones cotidianas, especialmente después o antes de un evento estresante. Se enfatiza la importancia de la práctica diaria para lograr beneficios fisiológicos y a largo plazo para involucrar a los participantes.

ESTUDIO 2

Entrevista *ad hoc*

ID paciente: _____

Grupo: () Mindfulness () Tratamiento habitual

Medida: () PRE () POST

Día exploración: ____/____/____ **Evaluador:** _____

CUESTIONARIOS-MEDIDAS

Investigador:

() Datos sociodemográficos y clínicos

() K-SADS-PL (sólo PRE)

() CGAS

() WISC-IV (sólo PRE)

() CPT-3

Padres:

() SCQ (sólo PRE)

() ADHD-RS-IV

() CBCL

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Edad: _____

Género: () Niño () Niña

Etnia: () Caucásica () Magrebí () Hispana () Asiática () Pakistaní-India

() Gitana () Africana () Otras

Nivel educativo paciente (curso que está realizando, en período vacaciones último curso):

() 1º Primaria () 2º Primaria () 3º Primaria () 4º Primaria

() 5º Primaria () 6º Primaria () 1º ESO

Adaptación curricular (en el último año): () No () Si

Refuerzo escolar (en el último año): () No () Si

Refuerzo extraescolar (en el último año): () No () Si

¿Ha repetido algún curso? () No () Si ¿Cuál? _____

Notas en la agenda en el último mes (si vacaciones, último mes escolar): () No () Si

Motivo: _____

Expulsiones de clase en el último curso escolar: () No () Si Motivo: _____

Expulsiones del colegio/centro en el último curso escolar: () No () Si

Cómo es el rendimiento académico: () Con dificultades () Adecuado () Excelente

¿Cuántas personas viven en casa? (contando al paciente) _____

Convivencia:

() Padres biológicos () Padre biológico () Madre biológica

() Padres adoptivos () Otros familiares () Institución

Situación familiar:

() Casados () Pareja de hecho () Separados

() Divorciados () Viudo/a () Monoparental

Edad madre: _____ Edad padre: _____

¿Cuál el nivel de estudios ha completado la **madre** (o tutora)? _____

En este momento, la **madre** (o tutora):

() Trabaja a jornada completa () Trabaja media jornada () Está en paro

() Está incapacitada y no trabaja () Está jubilada () Es ama de casa

() Es estudiante () Ha fallecido () No sabe

Profesión madre: _____

¿Cuál el nivel de estudios ha completado el padre (o tutor)? _____

En este momento, el **padre** (o tutor):

() Trabaja a jornada completa () Trabaja media jornada () Está en paro

() Está incapacitada y no trabaja () Está jubilada () Es ama de casa

() Es estudiante () Ha fallecido () No sabe

Profesión padre: _____

CGAS: _____

ICG: () 0. No evaluado () 1. Normal, no enfermo () 2. Dudosamente enfermo

() 3. Ligeramente enfermo () 4. Moderadamente enfermo () 5. Marcadamente enfermo

() 6. Gravemente enfermo () 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermo

Presentación TDAH: _____

Comorbilidad: () No () Si ¿Cuál/es? _____

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DE PROYECTO GENERAL: Influencia de un programa de mindfulness (atención plena), sobre los síntomas nucleares, las funciones ejecutivas y el eje hipotálamo -hipófisis-adrenal (HPA), en niños recientemente diagnosticados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Centros Participantes: Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona y CSMIJ de Mollet

Investigadores Principales:

Dr. José Ángel Alda. Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Sant Joan de Déu. Dr. Jordi Aguiló. Universidad Autónoma de Barcelona. Jon Izaguirre Eguren, Xavier Vall Vallés, Anna Huguet Miguel Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Sant Joan de Déu.

Objetivo:

Este proyecto pretende conocer el efecto sobre los síntomas nucleares, las funciones ejecutivas y el eje HPA de un programa de intervención basado en mindfulness en niños diagnosticados recientemente de TDAH y sin tratamiento previo (naïve).

Metodología empleada. Desarrollo del estudio.

En este estudio participarán un total de 114 pacientes de entre 7 y 12 años con diagnóstico reciente de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Una vez que los padres/tutores firmen el consentimiento informado y se compruebe que cumplen los criterios de inclusión/exclusión, los pacientes serán distribuidos de forma aleatoria en 2 grupos (mindfulness y tratamiento habitual).

El grupo mindfulness realizará un programa de intervención grupal basado en mindfulness de 8 sesiones (1 sesión semanal) de 90 minutos de duración cada sesión. Se incluirán una sesión psicoeducativa para los padres sobre mindfulness.

El otro grupo realizará la intervención habitual durante 8 semanas para este trastorno (refuerzo escolar y/o extraescolar, reeducación psicopedagógica, pautas psicoeducativas y conductuales). El tratamiento farmacológico será excluido. Una vez finalizado el estudio, se ofrecerá a este grupo la posibilidad de participar en un grupo de entrenamiento en mindfulness.

A todos los pacientes:

- Se realizará una historia clínica y se administrarán cuestionarios a los padres o tutores y al niño, para evaluar funciones ejecutivas y funcionamiento.
- Se obtendrán varias muestras de saliva y pelo a largo del estudio para determinar los niveles de cortisol. Esta prueba es incruenta.
- Se valorarán algunos parámetros electrofisiológicos mediante temperatura cutánea, un electrocardiograma y una pletismografía de pulso.

Beneficios y riesgos

La participación de su hijo en el estudio le puede ayudar en la mejora de los síntomas de TDAH. También es posible que Ud. o su hijo no obtenga ningún beneficio directo por participar en el estudio. No obstante, es probable que parte de la información que se obtenga pueda beneficiar en un futuro a otros pacientes y pueda contribuir a un mejor conocimiento de la relación entre el TDAH, el eje HPA, el funcionamiento ejecutivo y nuevas estrategias de intervención como el mindfulness.

No se espera que el programa de mindfulness presente algún riesgo para la salud de su hijo, no se prevén efectos secundarios con esta terapia. Puede ser que en su caso no reciba ningún beneficio directo por el hecho de haber participado en el estudio. No obstante, es probable que parte de la información que se obtenga en el estudio pueda ayudar a conocer la efectividad de nuevas estrategias de tratamiento para los niños/as con TDAH y pueda beneficiar en un futuro a otros niños.

Voluntariedad

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que en cualquier momento puede retirarse del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que se vaya a ver afectada la relación con su equipo médico habitual.

Confidencialidad

Todos los datos recogidos sobre la participación de su hijo en este estudio serán considerados como confidenciales. Los datos de su hijo que se obtengan del estudio le podrán ser comunicados si Ud. lo solicita. Los resultados serán analizados por grupos o subgrupos. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio. En las listas de trabajo no constará el nombre de su hijo y sólo constará el número que se le haya asignado en el estudio. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica, se mantendrá su identidad en el anonimato.

Se informará, tal como prevé la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de abril, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal que éstos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que asisten a los participantes en estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales. La responsabilidad del fichero global corresponde al Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Compensación

No se prevé ningún tipo de compensación económica.

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de hacérselo saber a los miembros del equipo investigador o al Dr. José Angel Alda, Tel 93 280 40 00, Extensión 72309. En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO: Influencia de un programa de mindfulness (atención plena), sobre los síntomas nucleares, las funciones ejecutivas y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), en niños recientemente diagnosticados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Centros participantes: Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona y CSMIJ de Mollet.

Investigadores Principales: José Ángel Alda, Jordi Aguiló, Jon Izaguirre, Xavier Vall, Anna Huguet.

Yo,..... (padre/madre/tutor legal)

(Nombre y apellidos)

de,

(Nombre y apellidos del hijo/hija)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera.
- sin tener que dar explicaciones.
- sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Doy mi conformidad para participar en el estudio “Influencia de un programa de mindfulness (atención plena), sobre los síntomas nucleares, las funciones ejecutivas y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), en niños recientemente diagnosticados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)”.

Fecha

Firma del padre/madre

Fecha

Firma del investigador

HOJA DE INFORMACIÓN Y ASENTIMIENTO A LOS NIÑOS CONTROLES

INFORMACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD A DESARROLLAR

¿De qué se trata?

Un grupo formado por Ingenieros y Médicos de las Instituciones que figuran más arriba y la Escuela Hamelin-Laie, estamos estudiando un problema que tienen algunos niños y que denominamos TDAH. Los niños que presentan este problema se distraen muy fácilmente y además son muy activos e inquietos pasando de una actividad a otra con mucha rapidez.

Seguro que piensas que tú también te distraes fácilmente y que te gustaría poder hacer un montón de cosas, ¿cierto? Es normal y así les ocurre a todos los niños. Sin embargo, cuando la distracción es constante, el niño, por ejemplo, no presta atención en clase o es incapaz de leer y comprender un texto porque no puede fijarse lo suficiente en él. Ello repercute por ejemplo en su formación, en una dificultad para jugar con sus compañeros, en tener amigos y en otras muchas cosas. Es en este caso, cuando hablamos de TDAH y es eso lo que estamos estudiando. Nuestro interés está en conocer más a fondo el problema, aprender a tratarlo y así conseguir que sus consecuencias afecten lo menos posible a estos niños. Para ello estamos pidiendo tu colaboración.

Si asientes en participar, tu papel en esta investigación consiste en realizar las mismas tareas, contestar los mismos cuestionarios, permitirnos analizar los mismos aspectos que se han estudiado en niños diagnosticados con TDAH. Luego compararemos los dos grupos: niños sanos y diagnosticados de TDAH para intentar conocer cuáles son los parámetros que varían y como. De esta forma podremos conocer más sobre la enfermedad y mejorar su tratamiento.

¿Cómo participaré? ¿Cuáles son las actividades que tendré que hacer?

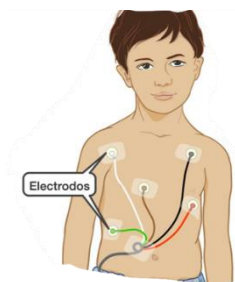
Contestando preguntas

En primer lugar, te pediremos que respondas a 2 cuestionarios:

- El primero con preguntas sobre tu salud y bienestar en general como, por ejemplo, si has tenido dolores de garganta durante el último mes.
- El segundo con preguntas sobre como reaccionas frente a distintas situaciones. Por ejemplo, si notas que tu corazón late deprisa cuando te asustas o si te consideras nervioso.



Tardarás aproximadamente 20 minutos en responder y, por supuesto podrás aclarar cualquier duda que te surja preguntando a la persona que os acompañe durante esta etapa.



Estudiando tu cuerpo

En esta etapa, te colocarán 9 electrodos conectados a un cable, como puedes ver en la figura al lado. Los electrodos son parches que pegaremos a tu piel (se despegan fácilmente sin hacer daño). Con ellos conoceremos cómo funciona tu corazón, como respiras, cuál es tu temperatura y como varía la humedad de tu piel. Mientras que tienes los electrodos puestos, te pediremos que estés atento a una secuencia de números que van apareciendo en una Tablet y que

pulses la barra espaciadora cuando la veas. Esta tarea tiene duración aproximada de 8 minutos y con ella intentamos ver tu capacidad de concentración.

También te pediremos que mastiques una especie de palillo de algodón para que se empape de saliva, una vez al inicio de la sesión y otra al finalizar para conocer un poco mejor la química de tu cuerpo.

¿Hay riesgos?

Por supuesto que todo ello no te producirá ningún dolor ni hay riesgo alguno en tu participación en este estudio. Solamente será necesaria tu colaboración en las pruebas.

¿La participación es voluntaria?

Tú decides si quieres participar o no. Es más, si ahora decides participar y en cualquier otro momento consideras lo contrario, solo tienes que decirlo, no tienes que dar ninguna explicación, te retiras y nadie te pedirá explicaciones.

¿Cuáles son las ventajas que aporta este estudio?

Ninguna inmediata para ti, únicamente la satisfacción de haber participado en un estudio que, en el futuro, ayudará a otros niños mejorando los tratamientos de este trastorno.

¿Qué se hará con la información y los datos que yo proporcione?

Nadie sabrá nunca que has respondido ni cuáles son tus datos. Tus respuestas y los datos que tomemos sólo serán leídas por los investigadores del estudio quienes desconocerán por completo a quien pertenece cada conjunto de datos.

Si algo no me queda claro, ¿A quién puedo preguntar?

Si tienes alguna duda o consulta puedes contactar directamente con tu maestro/a, dependiendo de la pregunta ellos te contestarán a te dirigirán a la persona adecuada.

¿Te animas a colaborar con nosotros?

SÍ

NO

Asentimiento

- He entendido la información sobre el proyecto de investigación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, las que se me han respondido.
- Estoy de acuerdo en participar voluntariamente.

Nombre y apellido del/la menor: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Investigador/a: _____

Firma: _____ Fecha: _____

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO

Experimental de control en tractament de nens amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) mitjançant un programa de mindfulness.

Informació requerida per la CEEAH de la UAB

Num. CEEAH: 4938

Data: 18-02-2020

1. Títol del procediment de recerca

Experimental de control en tractament de nens amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) mitjançant un programa de mindfulness.

2. Breu descripció del projecte

Aquest projecte correspon a completar, afegint controls, a un projecte que s'ha desenvolupat a l'Hospital Pediàtric de Sant Joan de Déu en col·laboració amb el nostre grup a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i el CSMUJ de Mollet.

El projecte original ha estat aprovat pel Comitè d'Ètica de Sant Joan de Déu. Contempla l'experimental en un grup de nens amb diagnòstic recent de Trastorn per Dèficit d'Atenció amb Hiperactivitat (TDAH), seguint el tractament habitual i un altre grup seguint una teràpia de mindfulness. En aquest estudi, previ s'han reclutat un total de 114 nens d'entre 7 i 12 anys. Les dades estan sent analitzades i els resultats que s'obtinguin seran part de la Tesi Doctoral de Anna Huguet que en aquests moments ja no treballa al Hospital de Sant Joan de Deu.

Nosaltres pensem que seria d'interès disposar de dades d'un grup de nens similar, sense cap símptoma o diagnòstic de TDAH, per poder estudiar comparativament els tres grups. En aquesta etapa, participaran un total de 50 nens d'entre 7 i 12 anys sense diagnòstic de TDAH per formar el grup control seguint exactament la mateixa pauta experimental. Per altra banda, la metodologia a emprar per el tractament de dades un cop extretes, serà molt similar a la que s'ha fet servir en el procediment 2330 aprovat per aquest Comitè i que amb posterioritat s'ha utilitzat a la Universitat de Saragossa i a la Universitat Politècnica de Madrid aprovats per els respectius Comitès Ètics.

Els resultats que esperats en aquest projecte corresponen a trobar un patró estadísticament significatiu que permeti diferenciar els tres grups: nens amb diagnòstic recent de TDAH i tractament habitual, nens tractats amb mindfulness i (el grup que es proposa) nens sense cap símptoma conegut de TDAH. Esperem que la complexitat del tractament de la senyal i de les dades i els resultats que s'obtinguin, constituïran la tesi d'una persona del nostre Departament.

Així doncs, els participants en el procediment que s'està proposant no tenen cap relació amb l'Hospital de Sant Joan de Deu, els investigadors que treballaran en el projecte i també el responsable formen part del grup de recerca a la UAB i la metodologia de tractament de dades que ha sigut desenvolupada a la UAB. Ens sembla doncs totalment natural que sigui el CEEAH de la UAB qui revisi aquest procediment.

Si més no, el personal de Sant Joan de Deu responsable del projecte original ha estat informat, esta d'acord en l'interès del projecte que es planteja i ofereix una col·laboració que esperem sigui interessant per ambdós grups.

Àrea del procediment d'experimentació amb humans

Ciències de la salut

3. Dades de l'investigador responsable

Nom i cognoms	Jordi Aguiló Llobet
NIF	38495188F
Departament / Centre	Dpt. de Microelectrònica
Telèfon	(+34)935813557

INTERVENCIÓN BASADA EN MINDFULNESS – ESQUEMA SESIÓN 1



Esquema primera sesión mindfulness

SESIÓN 1

90'

AGENDA

Presentación y explicación del programa

Actividad 1: Nos conocemos

Actividad 2: Trabajando juntos

Actividad 3: ¿Qué es el mindfulness?

Actividad 4: Stop, suena la campana

Actividad 5: Mis piedras de la respiración

Feedback de la sesión

Tareas para casa

Presentación del/los profesionales y del programa (10 minutos)

Actividad 1: nos conocemos (10 minutos)

Objetivos:

- Conocer a los compañeros
- Crear un clima de confianza y fomentar la cohesión de grupo

Material: ninguno

Metodología: se pedirá a cada participante que se presente al resto del grupo (nombre, edad, intereses, gustos, etc.).

Actividad 2: trabajando juntos (10 minutos)

Objetivos:

- Establecer las normas del funcionamiento del grupo
- Crear un clima de confianza y fomentar la cohesión de grupo

Material: ninguno

Metodología: en primer lugar se realizará una lluvia de ideas sobre los aspectos a tener en cuenta para poder trabajar de una forma óptima en grupo. Se recogerán las aportaciones reforzando las ideas de respeto y confidencialidad.

Actividad 3: ¿Qué es el mindfulness? *(15-20 minutos)

Objetivos:

- Conocer y entender qué es el mindfulness
- Fomentar la atención plena
- Trabajar la capacidad de atención

Material: bolas o gong de meditación o una campana, un recipiente de plástico transparente, una cuchara, agua, distintas especies o granos (pimienta, perejil, salvado, arroz), purpurinas de diferentes colores que se hundan lentamente en el agua

Metodología: En primer lugar se pedirá a los niños que se sienten en el suelo y realicen un círculo. Se cogerá el recipiente transparente y se llenará de agua colocándolo en el medio del círculo. Se dispondrán las semillas, granos y purpurinas cerca del recipiente de transparente. Se procederá a explicar a los niños qué es el mindfulness de la siguiente forma:

"El recipiente de agua es nuestra mente y las semillas, granos y purpurinas son nuestros pensamientos y sentimientos. ¿Qué piensas cuando te despiertas?"

(Respuesta niños)

"Elegid el grano, semilla o color de purpurina que más cuadre con vuestros sentimientos y echad un puñado en el recipiente".

Ahora se le pedirá a un niño que remueva el líquido con la cuchara para que se mezcle todo.

"Y qué piensas cuando vas a la escuela, a media tarde y por la noche antes de dormir?"

(Respuestas niños)

Cada vez que un niño aporte un pensamiento o sentimiento se le pedirá que añada un puñado de granos, semillas o purpurina al agua.

Una vez finalizadas las aportaciones se le pedirá al niño que remueve el agua que lo haga más deprisa.

"Así es como está nuestra mente cuando tenemos muchas ideas en la cabeza, nos sentimos irritados, apresurados, estresados, angustiados o molestos. ¿Puedes ver, en este estado, las

Sabéis lo que es esto (enseñando, bolas o gong de meditación)?. Cuando escuchemos su sonido deberemos pararnos y dejar al lado todo lo que estamos haciendo y diciendo y nos dedicaremos a respirar. Cuando oigamos el sonido tendremos la oportunidad para descansar, tomamos un respiro y disfrutar de nosotros siendo simplemente conscientes de nuestra respiración, de nuestra inspiración y espiración

A continuación pediremos a los niños que se mueva libremente por la sala y que cuando escuchen la campana se queden quietos y respiren tres veces. Luego pueden seguir moviéndose, pero cada vez que escuchen la campana deberán detenerse y respirar.

*Adaptación del ejercicio original de Thich Nhat Hanh y la comunidad de Plum Village, incluido en su libro *Plantando Semillas*, Kairós, Barcelona, 2015

Actividad 5: mis piedras de la respiración* (15 minutos)

Objetivos:

- Practicar la respiración
- Fomentar la atención plena
- Entrenar la atención y concentración

Material: piedras de colores (10 para cada niño) y sacos de organza (1 para cada niño).

Metodología: Se pedirá a los niños que se sienten en el suelo con la espalda recta y coloquen sus manos sobre la nariz. Se les pedirá que sientan como se les hincha su barriga al tomar aire y como se deshinchas al soltarlo. Se practicará durante 2 minutos. Al finalizar se les preguntará cómo se sienten.

A continuación se les presentará a los niños las piedras de la respiración. Se les dará un saco de organza y se les pedirá que escojan sus 10 piedras de la respiración. Después se practicará 2 veces con las piedras de la respiración: se pedirá a los niños que coloquen las piedras en un montón a su derecha. Cada vez que el niño toma aire cogerá una piedra y al expulsar el aire la colocará a la izquierda. Al finalizar la práctica se preguntará a los niños por la experiencia (sensaciones).

*Adaptación del ejercicio original de Patricia Díaz -Caneja, incluido en su libro *Un bosque tranquilo: mindfulness para niños*, Librería Argentina, Madrid, 2015.



Feedback de la sessió (10 minuts)

Objetivos:

- Promover la reflexió personal
- Compartir la experiència vivida
- Facilitar la expressió de sensacions, emocions, cognicions experimentades

Tareas para casa (5 minutos)

Se les pedirá a los niños que practiquen durante toda la semana la respiración con la ayuda de sus piedras de respiración. El tiempo de práctica de respiración suele ser un minuto por año de edad. También se les pedirá que cada día se laven los dientes (al menos una vez) con plena atención. Se entregará una hoja de registro a cada niño.